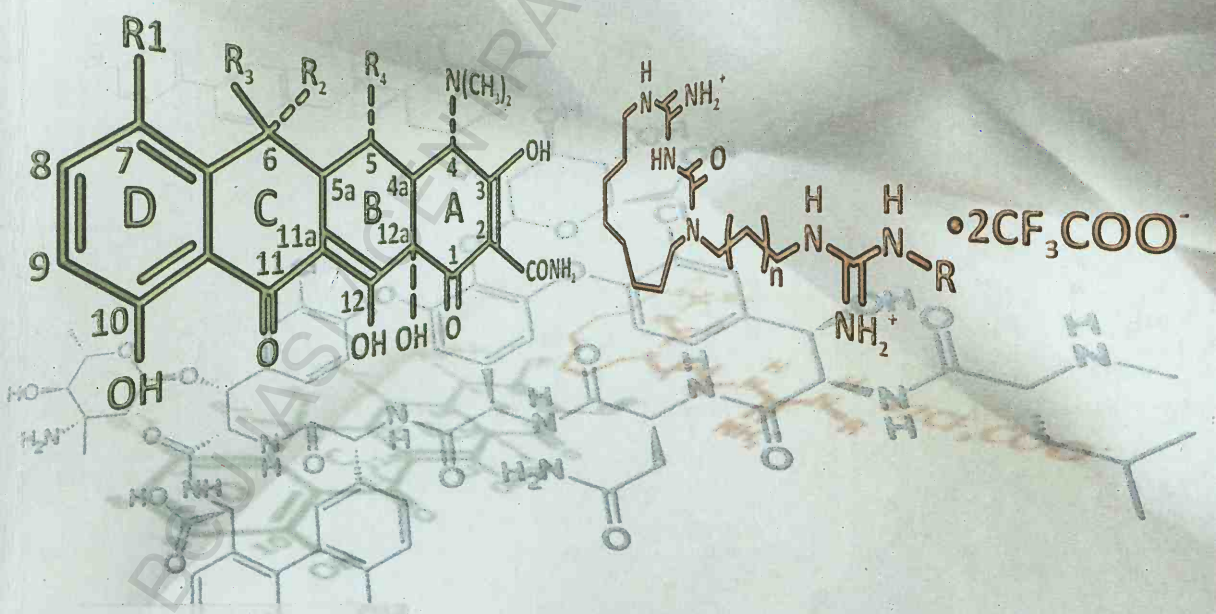
Georgiana TAUŞER
Florentina LUPAŞCU
Maria APOTROSOAEI
Dan LUPAŞCU
Ioana VASINCU
Sandra CONSTANTIN

ANTIBIOTICE CU STRUCTURĂ NON-BETALACTAMICĂ: antibacteriene, antimicotice şi antitumorale



Editura „Gr. T. Popa”, U.M.F. Iaşi
2017

III - 12.952

Georgiana Tauşer
Dan Lupaşcu
Florentina Lupaşcu
Ioana Vasincu
Maria Apotrosoaei
Sandra Constantin

879886
30,79 lei

Antibiotice cu structură non-betalactamică: antibacteriene, antimicotice şi antitumorale

0 00000911528 BCU IAŞI

Editura „Gr. T. Popa", U.M.F. Iaşi
2017

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Antibiotice cu structură non-betalactamică : antibacteriene, antimicotice şi antitumorale / Georgiana Tauşer, Dan Lupaşcu, Florentina Lupaşcu, ... ; ref. şt.: prof. univ. dr. Gladiola Ţântaru, conf. univ. dr. Cristina Tuchiluş. - Iaşi : Editura Gr.T. Popa, 2017
Conţine bibliografie
ISBN 978-606-544-453-9

I. Tauser, Roxana-Georgiana
II. Lupaşcu, Dan
III. Lupaşcu, Florentina Geanina
IV. Ţântaru, Gladiola (ref. şt.)
V. Tuchiluş, Cristina (ref. şt.)

615

acu
B C.U. „M. EMINESCU" I.-ŞI
BIOLOGIE
12.09.2022

Referenţi ştiinţifici:
Prof. Univ. Dr. GLADIOLA ŢÂNTARU
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa",Iaşi

Conf. Univ. Dr. CRISTINA TUCHILUŞ
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa",Iaşi

Coperta: **MARIUS ATANASIU**

Editura „Gr. T. Popa"
Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi
Str. Universităţii nr. 16

Editura „Gr. T. Popa"este acreditată de CNCSIS - Consiliul Naţional al Cercetării Ştiinţifice din Învăţământul Superior

Toate drepturile asupra acestei lucrări aparţin autorilor şi Editurii „Gr. T. Popa" Iaşi. Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată sau transmisă prin nici un mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, fără permisiunea scrisă din partea autorilor sau a editurii.

Tiparul executat la Tipografia Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
str. Universităţii nr. 16, cod. 700115, Tel. 0232 301678

BCU IAŞI CENTRUL UNIVERSITAR LIBRARY

PREFAŢA

Cartea intitulată "Antibiotice cu structură non-beta-lactamică: antibacteriene, antimicotice şi antitumorale" constituie un demers de reliefare a stadiului actual şi a perspectivelor de design al unor antibiotice active asupra germenilor patogeni care au dobândit rezistenţă la antibioticele clasice, precum şi al unor antibiotice antitumorale cu profil farmaco-toxicologic îmbunătăţit prin cedare dirijată în ţesuturile ţintă - "site-directed drug delivery".

Antibioticele cu structură non-beta-lactamică consacrate şi mai recent autorizate pentru comercializare sunt abordate în capitole distincte conform unei clasificări care ţine cont de indicaţia terapeutică majoră şi, respectiv, de clasa chimică; în plus, antibioticele antibacteriene sunt subclasificate şi după mecanismul principal de acţiune antibacteriană. În cadrul fiecărei clase chimice, sunt formulate o serie de consideraţii general-valabile despre toţi reprezentanţii săi terapeutici referitoare la: structura chimică de bază, proprietăţile fizico-chimice, spectrul de activitate, profilul farmacocinetic, indicaţiile terapeutice, reacţii adverse, precauţii şi contraindicaţii, urmate de descrierea unor particularităţi pentru fiecare antibiotic privind: DCI, denumire chimică, sinonime, posologie, produse şi forme farmaceutice comercializate pe piaţa actuală de medicamente.

Prezentarea majorităţii claselor de antibiotice este întregită de relaţiile structură chimică - activitate farmaco-toxicologică, care se constituie atât ca un ghid de aprofundare a exigenţelor structurale impuse de interacţiunea cu o anumită moleculă-ţintă, cât şi de orientare a modulărilor structurale care să permită dezvoltarea

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ulterioară de noi antibiotice dotate cu potenţă superioară asupra tulpinilor microbiene multi-rezistente, cu profil farmaco-toxicologic ameliorat, cu proprietăţi biofarmaceutice optimizate, precum şi cu capacitate de cedare dirijată la locul de acţiune.

Lucrarea se adresează în primul rând studenţilor facultăţii de farmacie şi farmaciştilor, dar poate fi utilă şi altor specialişti implicaţi în cercetarea şi utilizarea antibioticelor: medici, biologi, chimişti. Pentru o mai bună aprofundare a antibioterapiei de către studenţii farmacişti, fiecare capitol conţine la final o serie de teste de verificare a cunoştintelor.

Un asemenea demers a impus consultarea şi sistematizarea unui vast material bibliografic de specialitate, din care au fost selectate cele mai importante titluri şi redate la sfârşitul fiecărui capitol.

Autorii mulţumesc anticipat tuturor specialiştilor pentru eventuale sugestii şi recomandări menite să contribuie la îmbunătăţirea conţinutului unei ediţii ulterioare.

Autorii

Iaşi, 2017

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Cuprins

ANTIBIOTICE ANTIBACTERIENE CU STRUCTURĂ NON-BETALACTAMICĂ

Capitolul I. Antibiotice antibacteriene inhibitoare ale biosintezei peretelui celular 11

I.1. *Antibiotice glicopeptidice* 11

Relaţii structură chimică – activitate antimicrobiană 11

Reprezentanţi terapeutici

I.1.1. Vancomicina 12

I.1.2.Teicoplanin 23

I.1.3.Telavancina 25

I.1.4.Oritavancina 26

I.2. *Antibiotice cu structură polipeptidică*: bacitracina 27

I.3. *Antibiotice cu structuri diverse*: fosfomicina 29

I.4. Teste 32

I.5. Bibliografie selectivă 35

Capitolul II. Antibiotice antibacteriene inhibitoare ale biosintezei proteinelor microbiene 39

II.1. *Tetracicline* 39

II.1.A. Consideraţii generale asupra clasei 39

Tetracicline naturale: tetraciclina, oxitetraciclina, 41

clortetraciclina, 41

demetiltetracicline 42

Tetracicline de semisinteză orale

- retard: doxiciclina 42
- semiretard: metaciclina, minociclina 43

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tetracicline de semisinteză parenterale:
rolitetraciclina, glicilcicline-tigeciclina 44
Proprietăţi fizico-chimice ale tetraciclinelor 45
Mecanism şi spectru de acţiune antimicrobiană 45
Indicaţii terapeutice 47
Reacţii adverse 48
Contraindicaţii 48
Precauţii 49
Posologia tetraciclinei 50
Alte interacţiuni medicamentoase ale tetraciclinelor 52
II.1.B. Particularităţi ale tetraciclinelor de semisinteză 52
II.2. *Antibiotice aminoglicozidice*
(aminozide, aminociclitoli) 56
II.2.A. Consideraţii generale asupra clasei 56
II.2.B. Clasificare şi reprezentanţi terapeutici 59
II.2.B.1. Aminoglicozide *cu aglicon streptidinic*:
streptomicine 60
II.2.B.2. Aminoglicozide *cu aglicon dezoxistreptaminic*: 61
neomicine (negamicine) 61
framicetina, gentamicine 64
kanamicine 65
tobramicina (brulamicina) 65
dibekacina 67
amikacina 68
sisomicina 69
netilmicina 70
paromomicina, fortimicina A 71
isepamicina 72
II.3. ***Spectinomicina*** 73

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

II.4. ***Amfenicoli (fenicoli)*** 74
- cloramfenicol 74
- tiamfenicol 83
II.5. ***Antibiotice macrolide nepolienice*** 84
II.5.A. Consideraţii generale asupra clasei 84
II.5.B. Clasificare şi reprezentanţi terapeutici 86
II.5.B.1. Macrolide nepolienice clasice:
eritromicina şi promedicamentele sale 87
II.5.B.2. Noile macrolide nepolienice: 93
claritromicina 93
roxitromicina 94
diritromicina, spiramicina 95
josamicina, azitromicina 96
fidaxomicina 98
ketolide: telitromicina, cetromicina 99
II.6. ***Lincosamide (lincomicine):*** lincomicina, clindamicina 101
II.7. ***Streptogramine (sinergistine):*** 106
- naturale: pristinamicina, virginamicina 106
- semisintetice: quinupristina, dalfopristina 107
II.8. ***Antibiotice din clasa fusidanine:*** acidul fusidic 110
II.9. ***Antibiotice din clasa oxazolidinone*** 112
II.9.1. Linezolid 112
II.9.2. Tedizolid 114
II.9.3. Cicloserina 116
II.10. ***Antibiotice neclasificate*** 117
II.10.1. Capreomicina 117
II.10.2. Novobiocina 118
II.10.3. Mupirocin 120
II.10.4. Retapamulin 121
II.11. Teste 122

BCU IASI (CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY)

II.12. Bibliografie selectivă 134

Capitolul III. Antibiotice antibacteriene care alterează permeabilitatea membranei celulare 138

III.1. ***Antibiotice cu structură polipeptidică*** 138

III.1.1. Polimixinele B, E 138

III.1.2. Tirotricina 141

III.2. ***Antibiotice cu structură lipopeptidică***: daptomicina 144

III.3. Teste 148

III.4. Bibliografie selectivă 150

Capitolul IV. Antibiotice antibacteriene inhibitoare ale biosintezei acizilor nucleici

Ansamicine (rifamicine) 154

IV.1. Rifampicina 154

IV.2. Rifabutin 158

IV.3. Rifaximin 159

IV.4. Rifapentin 160

IV.5. Teste 161

IV.6. Bibliografie selectivă 163

Capitolul V. ANTIBIOTICE ANTIMICOTICE 165

V.1. **Antibiotice antimicotice care inhibă biosinteza şi funcţiile ergosterolului** 166

Antibiotice macrolide polienice 166

V.1.A. Consideraţii generale asupra clasei 166

V.1.B. Reprezentanţi terapeutici:

nistatina 167

natamicina 171

amfotericina B 173

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

V.2. **Antibiotice antimicotice inhibitoare ale sintezei peretelui celular fungic** 176
Antibiotice lipopeptidice 176
V.2.1. Caspofungin 176
V.2.2. Micafungin 178
V.2.3. Anidulafungin 179
V.3. **Antibiotice antimicotice care interferă funcţiile acizilor nucleici** 180
Antibiotice cu structură spirobenzofuranică:
Griseofulvina 180
V.4. Teste 184
V.5. Bibliografie selectivă 186

Capitolul VI. ANTIBIOTICE ANTITUMORALE 188
VI.1. ***Antracicline şi compuşi înrudiţi*** 189
VI.1.A. Consideraţii generale asupra clasei 189
VI.1.B Antracicline: reprezentanţi terapeutici 193
daunorubicina 193
doxorubicina 194
idarubicina 196
epirubicina 197
valrubicina 197
VI.2. ***Actinomicine:*** dactinomicina 198
VI.3. ***Bleomicine*** 200
VI.4. ***Mitomicine:*** mitomicina C 202
VI.5. ***Streptozotocin*** 203
VI.6. Teste 205
VI.7. Bibliografie selectivă 207

B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI
BIOLOGIE

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Capitolul VII. PERSPECTIVE IN DESIGN-UL ANTIBIOTICELOR NON-BETALACTAMICE 208

VII.1. Design-ul prodrug-urilor 208

VII.1.1. Design-ul prodrug-urilor cu cedare dirijată în ţesuturile ţintă ("site-directed drug delivery") 212

VII.2. Design-ul unor antibiotice active asupra tulpinilor microbiene rezistente 216

VII.3. Bibliografie 224

Abrevieri 226

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL I

ANTIBIOTICE ANTIBACTERIENE

INHIBITOARE ALE BIOSINTEZEI PERETELUI CELULAR

I.1. ANTIBIOTICE GLICOPEPTIDICE

❒ Relaţii structură chimică – activitate antimicrobiană

Antibioticele glicopeptidice sunt o clasă de antibiotice naturale (vancomicina, teicoplanin) şi derivaţi semisintetici (telavancina, oritavancina), caracterizate structural printr-un nucleu de bază peptidic ciclic (format din 7 aminoacizi) la care sunt legate 2 resturi glucidice. Ţinta microbiană pe care se fixează aceste antibiotice este restul terminal al peptidoglicanului (*D*-Ala-*D*-Ala), prin intermediul unor legături de hidrogen, antibioticele inhibând biosinteza acestuia.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În structura derivaţilor semisintetici (telavancin, oritavancin), prezenţa suplimentară a resturilor clorfenil şi/sau glucidice, ori a unor catene laterale lipofile, facilitează formarea unor homodimeri care amplifică afinitatea de legare a antibioticului la ţinta microbiană, intensitatea efectului antibacterian şi prelungeşte semiviaţa biologică ($T_{1/2}$) a antibioticului (figura 1.1).

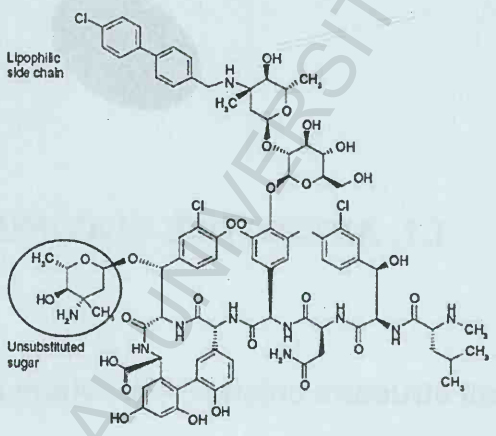


Figura 1.1. Structura generală a antibioticelor glicopeptidice

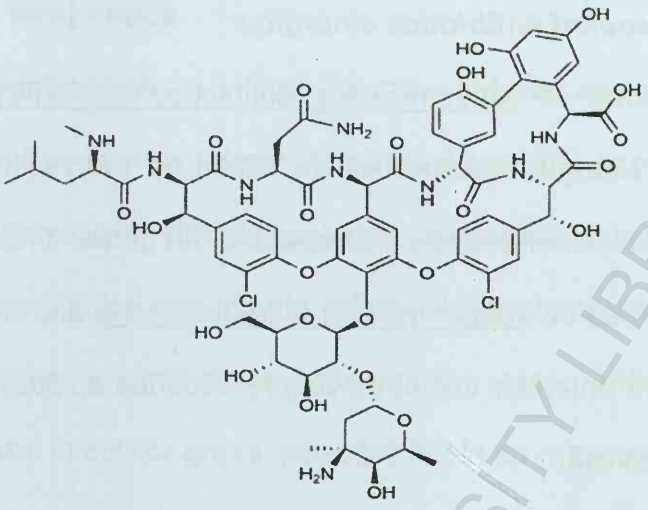
❒ **Reprezentanţi terapeutici**

⇨ vancomicina, teicoplanin, telavancina, oritavancina

I.1.1. VANCOMICINA. VANCOMYCIN (DCI)

Structură: Antibiotic natural cu structură complexă de glicopeptid triciclic, izolat din mediul de cultură al *Streptococcus orientalis*.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



Spectru antimicrobian

- coci Gram-pozitivi (G+) multirezistenţi: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, stafilococi meticilino-rezistenţi;
- bacili G+: *Corynebacterium spp., Clostridium spp.*

Mecanism de acţiune antibacteriană

- Inhibitor al sintezei peretelui bacterian, cu efect bacteriostatic asupra microorganismelor sensibile.
- Efectul antimicrobian devine bactericid prin asociere cu antibiotice aminoglicozide (gentamicină, tobramicină) sau cu cefalosporine, ca urmare a unui sinergism de acţiune.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Asocieri antibiotice sinergice

- asocierea de vancomicină şi antibiotice aminoglicozidice are un efect sinergic împotriva multor tulpini de *Staphylococcus aureus*, streptococi, enterococi şi streptococi din grupa *viridians*;
- asocierea de vancomicină şi o cefalosporină are un efect sinergic asupra anumitor tulpini de *Staphylococcus epidermidis* rezistente la oxacilină;
- asocierea de vancomicină şi rifampicină are un efect sinergic asupra tulpinilor de *Staphylococcus epidermidis* şi un efect parţial sinergic asupra tulpinilor de *Stahylococcus aureus*.

Rezistenţa dobândită a microorganismelor la vancomicină

Mecanism: complexe de gene *Van*, care induc modificări ale peretelui celular bacterian - ţinta biologică a antibioticelor glicopeptidice, în special în cazul enterococilor (tulpini multi-rezistente de *Enterococcus faecium*).

Nu există rezistenţă încrucişată cu antibiotice din alte clase chimice, dar apare rezistenţă încrucişată cu alte antibiotice glicopeptidice, cum ar fi teicoplanina.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Indicaţii terapeutice

- ***pe cale perfuzabilă*** - infecţii severe induse de coci G+ multirezistenţi, precum şi infecţii cu germeni sensibili, la persoane alergice la peniciline şi cefalosporine: endocardite, infecţii ale oaselor (osteomielite), pneumonie, infecţii ale ţesuturilor moi.
  - ✓ Vancomicina, administrată intravenos, este indicată în tratamentul infecţiilor grave, potenţial letale cu microorganisme G+ sensibile, infecţii care nu pot fi tratate sau care nu au răspuns la alte medicamente antimicrobiene eficiente şi mai puţin toxice, cum sunt penicilinele sau cefalosporinele. Vancomicina trebuie rezervată pentru acele cazuri în care există o indicaţie specifică, pentru a minimiza şansele de apariţie a rezistenţei.
  - ✓ Endocarditele determinate de enterococi, *Streptococcus viridans*, trebuie tratate cu o combinaţie de vancomicină şi un antibiotic aminoglicozidic.
- ***pe cale orală*** - antibiotic de elecţie în tratamentul cazurilor severe de colită pseudomembranoasă cauzată de *Clostridium difficile*, indusă de antibioterapie (clindamicină) cu doze mari, de lungă durată sau în tratamentul colitei stafilococice (singura indicaţie pentru administrarea orală).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- Administrarea intravenoasă de vancomicină nu este eficientă în tratamentul colitei pseudomembranoase. După administrarea pe cale orală, vancomicina, intens polară, nu este practic absorbită; aceasta se regăseşte în formă activă în materiile fecale şi din această cauză este considerată un antibiotic de elecţie pentru tratamentul colitei pseudomembranoase induse de antibioterapie şi al colitei stafilococice.

Profil farmacocinetic

După administrarea pe cale intravenoasă, vancomicina este distribuită la nivelul aproape al tuturor ţesuturilor şi difuzează în lichidul pleural, pericardic, ascitic şi sinovial, ca şi la nivelul muşchiului cardiac şi al valvelor inimii. Valori comparabile ale concentraţiilor sunt atinse şi la nivel plasmatic. Vancomicina este metabolizată doar într-o mică măsură. După administrarea pe cale parenterală, aceasta este eliminată aproape în întregime sub formă de substanţă activă prin filtrare glomerulară renală. În cazul administrării pe cale orală, vancomicina traversează rapid bariera placentară şi este distribuită în sângele ombilical.

Posologie

Doze

- *La administrare strict intravenoasă,* doza trebuie adaptată individual în funcţie de vârstă, greutate şi funcţie renală.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani:

Doza zilnică intravenoasă recomandată este de 2000 mg, divizată în doze de 500 mg la fiecare 6 ore sau 1000 mg la fiecare 12 ore.

În endocardita bacteriană, schema de tratament general acceptată este de 1000 mg vancomicină la fiecare 12 ore, timp de 4 săptămâni, în monoterapie sau asociată cu alte antibiotice (gentamicină şi rifampicină, gentamicină, streptomicină). Tratamentul endocarditei enterococice se efectuează timp de 6 săptămâni cu vancomicină în asociere cu o aminoglicozidă – conform recomandărilor naţionale.

Copii cu vârsta între o lună şi adolescenţi sub 12 ani

Doza recomandată pe cale intravenoasă este cuprinsă între 10 mg/kg pe zi administrată la fiecare 6 ore sau 20 mg/kg la interval de 12 ore.

Sugari şi nou-născuţi

Doza iniţială recomandată este de 15 mg/kg, urmată de 10 mg/kg la fiecare 12 ore în timpul primei săptămâni de viaţă iar apoi, până la vârsta de o lună, la fiecare 8 ore. Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiei plasmatice de vancomicină.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Pacienţi vârstnici: Din cauza reducerii funcţiei renale odată cu înaintarea în vârstă, pot fi necesare doze de întreţinere mai mici.

- *Administrare orală*

În tratamentul colitei pseudomembranoase - singura indicaţie pentru administrarea orală a vancomicinei, doza uzuală este de 125 mg la fiecare 6 ore pe o perioadă de 7 până la 10 zile. Doza totală zilnică nu trebuie să depăşească 2 g. În cazul tratamentului colitei pseudomembranoase la copii şi adolescenţi, doza uzuală zilnică este de 40 mg/kg divizată în două sau trei prize, pe o perioadă de 7 până la 10 zile. Doza totală zilnică nu trebuie să depăşească 2 g.

Mod de administrare

Vancomicina cu administrare parenterală va fi administrată doar sub formă de perfuzie lentă. Fiecare doză trebuie administrată cu o rată care să nu depășească 10 mg/min sau pe o perioadă de cel puțin 60 de minute (oricare durează mai mult), diluată suficient (cel puţin 100 ml la 500 mg sau 200 ml la 1000 mg). Vancomicina trebuie administrată doar pe cale intravenoasă datorită riscului de necroză. Riscul de apariţie a iritaţiilor venoase este minimizat prin administrarea vancomicinei sub formă de soluţie diluată şi prin schimbarea locului de perfuzare.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Doza de vancomicină destinată administrării pe cale orală poate fi diluată în 30 ml de apă şi fie dată pacientului pentru a fi băută, fie administrată prin sonda nazogastrică.

Durata tratamentului depinde de severitatea infecţiei, ca şi de răspunsul clinic şi bacteriologic.

Precauţii

Vancomicina este foarte iritantă la nivelul ţesuturilor şi determină necroză la locul de injectare dacă este administrată intramuscular.

La pacienţii cărora li se administrează vancomicină pot apărea dureri şi tromboflebite, iar acestea pot fi ocazional severe. Frecvenţa şi severitatea tromboflebitelor pot fi minimizate prin administrarea lentă a medicamentului sub formă de soluţie diluată şi prin modificarea periodică a locului de perfuzare. Frecvenţa de apariţie a reacţiilor adverse legate de perfuzare (hipotensiune arterială, bufeuri, eritem, urticarie şi prurit) creşte în cazul administrării concomitente cu substanţe anestezice. Acest efect poate fi redus prin perfuzarea vancomicinei pe o perioadă de 60 de minute, înaintea anesteziei.

Vancomicina trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii cu reacţii alergice la teicoplanină deoarece au fost raportate reacţii de hipersensibilitate încrucişată între vancomicină şi teicoplanină.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Toţi pacienţii cărora li se administrează vancomicină trebuie să efectueze periodic analize ale sângelui, ale urinei şi ale funcţiilor hepatice şi renale.

Monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice de vancomicină este indicată în cazul tratamentului de lungă durată, mai ales la pacienţii cu insuficienţă renală sau deficienţe de auz, ca şi în cazul administrării concomitente a unor medicamente nefrotoxice sau ototoxice. Administrarea de vancomicină trebuie restricţionată pentru cazurile în care există o indicaţie specifică, pentru minimizarea riscului de apariţie a rezistenţei.

În cazul prezenţei anuriei sau leziunilor cohleare, vancomicina trebuie utilizată doar dacă este absolut necesar şi nu sunt disponibile alte variante. În cazurile de reacţii de hipersensibilitate acută grave (de exemplu anafilaxie), tratamentul cu vancomicină trebuie întrerupt imediat şi trebuie iniţiate imediat măsurile de urgenţă corespunzătoare obişnuite (de exemplu antihistamine, corticosteroizi şi – dacă este necesar – respiraţie artificială). Administrarea rapidă *in bolus* (adică pe o durată de câteva minute) poate fi asociată cu hipotensiune arterială severă (inclusiv şoc şi, în cazuri rare, stop cardiac), reacţii asemănătoare celor determinate de histamine şi erupţii cutanate tranzitorii maculopapulare sau eritematoase

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

(„sindromul omului roşu" sau „sindromul gâtului roşu"). Vancomicina trebuie perfuzată lent ca soluţie diluată (2,5 până la 5,0 g/l) cu o viteză de cel mult 10 mg/min şi pe o perioadă de cel puţin 60 de minute pentru a evita reacţiile legate de perfuzarea rapidă. Întreruperea perfuzării determină, de obicei, dispariţia rapidă a acestor reacţii.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Nu sunt disponibile suficiente date despre fertilitate şi despre siguranţa utilizării vancomicinei în timpul sarcinii la om. Deşi studiile de toxicitate asupra funcţiei de reproducere la animale nu sugerează nici un efect asupra dezvoltării embrionului, fătului sau perioadei de sarcină, totuşi, vancomicina traversează placenta şi nu poate fi exclus un risc potenţial de ototoxicitate şi nefrotoxicitate embrionară sau neonatală. Din această cauză, vancomicina trebuie administrată în timpul sarcinii doar dacă este absolut necesar şi după o evaluare atentă a raportului riscurilor/beneficiilor. Vancomicina se excretă în laptele matern şi, de aceea, nu este recomandată la femeile care alăptează.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la vancomicină.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Conservare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Soluţiile reconstituite prin solubilizarea pulberii sterile, liofilizate, în diluanţi adecvaţi (glucoză 5%, soluţie injectabilă de clorură de sodiu 0,9%) conţinând vancomicină 50 mg/ml trebuie diluate suplimentar.

Reacţii adverse:

➥ şoc anafilactic, tromboflebită, ototoxicitate, nefrotoxicitate

Reacţii adverse *foarte frecvente* (> 1/10) sunt tromboflebita şi reacţiile pseudo-alergice legate de administrarea intravenoasă prea rapidă a vancomicinei. În timpul sau imediat după perfuzarea rapidă pot apărea reacţii anafilactice. Reacţiile se remit atunci când administrarea este întreruptă, în general într-un interval de 20 minute până la 2 ore de la întreruperea administrării. Ototoxicitatea a fost raportată în principal la pacienţii cărora li s-au administrat doze mari sau care au fost trataţi concomitent cu alte medicamente ototoxice, sau care aveau în antecedente afectări ale funcţiei renale sau ale auzului.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Reacţii adverse *frecvente* (> 1/100 şi ≤ 1/10):

- ✓ insuficienţă renală manifestată în principal prin creşterea concentraţiilor serice de creatinină şi uree;
- ✓ hipotensiune arterială, dispnee, stridor (respiraţie zgomotoasă);
- ✓ exantem şi inflamaţia mucoaselor, prurit, urticarie;
- ✓ înroşire a părţii superioare a corpului şi a feţei, dureri şi spasme ale muşchilor pieptului şi spatelui.

Produse şi forme farmaceutice

VANCOMICINA (Pfizer/ Actavis/ Kabi/ Teva)

pulbere liofilizată pentru soluţie perfuzabilă (500 mg; 1g)

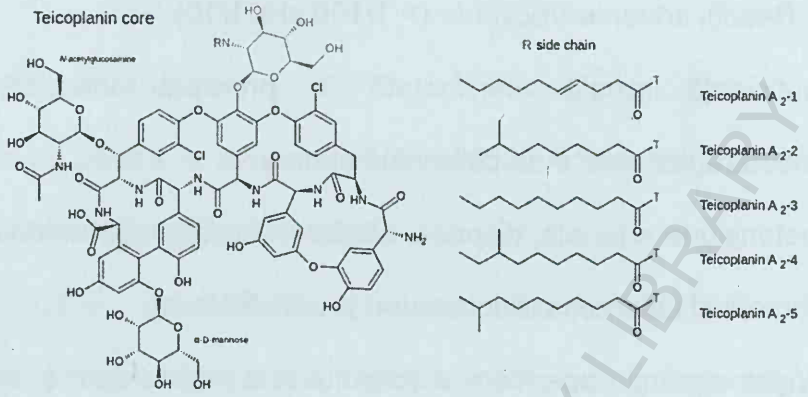
EDICIN (Lek) – pulbere liofilizată pentru soluţie perfuzabilă

I.1.2. TEICOPLANIN (DCI)

Antibiotic natural cu structură complexă de glicopeptid triciclic, izolat din mediul de cultură al *Actinoplanes teichomyetius.*

Structura, mecanismul de acţiune şi spectrul de activitate antibacterian sunt analoge vancomicinei.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



Teicoplanin se distinge prin:

- efectul bactericid asupra bacteriilor G+ şi se indică în infecţii grave (osteomielite, endocardite, septicemii);
- este unul dintre cele mai eficiente bacteriostatice asupra enterococilor; devine bactericid la asociere cu gentamicina (antibiotic aminoglicozidic);
- ca particularitate farmacocinetică, are $T_{1/2}$ mare, ceea ce permite administrarea în doză unică pe zi, pe cale parenterală.

Reacţii adverse: rash cutanat (doze mari), reacţii alergice; ototoxicitate scăzută.

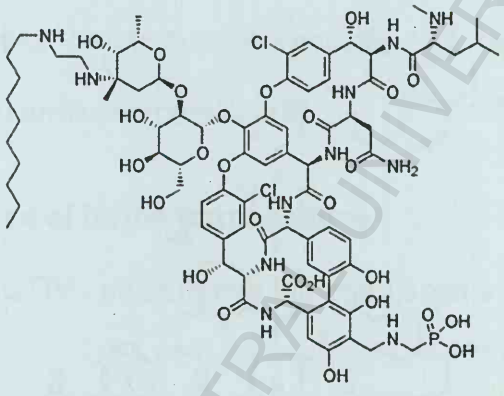
Produse şi forme farmaceutice

TARGOCID (Aventis) - pulbere liofilizată sterilă, pentru soluţie perfuzabilă/ injectabilă (200 mg; 400 mg)

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

I.1.3. TELAVANCINA. TELAVANCYN (DCI)

Derivat de semisinteză al vancomicinei, aprobat de FDA în septembrie 2009. Mecanismul antibacterian combină acţiunea inhibitoare a sintezei peretelui celular bacterian, cu cea de depolarizare membranară. Spectrul antimicrobian este analog vancomicinei, cu efect bactericid asupra stafilococului meticilino-rezistent (MRSA) şi a altor germeni patogeni G+.



Indicaţii terapeutice

- infecţii acute, complicate ale pielii şi ţesuturilor moi cauzate de G+, inclusiv MRSA
- pneumonii nosocomiale

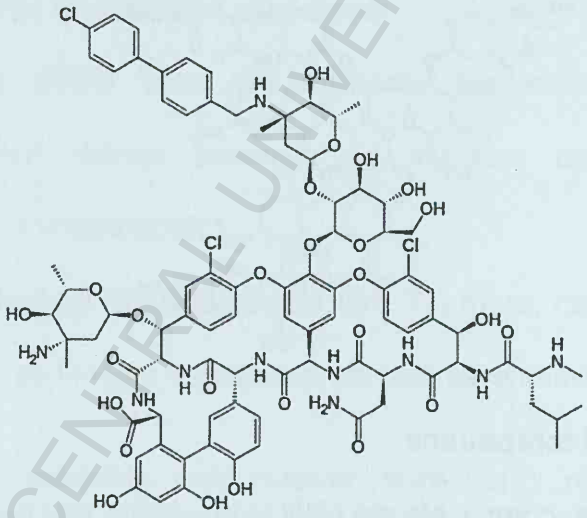
Produse şi forme farmaceutice

VIBATIV - pulbere liofilizată sterilă pentru soluţie perfuzabilă/ injectabilă i.v., 250 mg sau 750 mg

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

I.1.4. ORITAVANCINA. ORITAVANCYN (DCI)

Antibiotic glicopeptidic de semisinteză aprobat în august 2014 de FDA pentru tratamentul *infecţiilor acute ale pielii*. Catena laterală clorofenilbenzil este responsabilă pentru $T_{1/2}$ *prelungită* şi pentru *efectul bactericid intens*, explicat prin asocierea mecanismului de inhibare a sintezei peptidoglicanului cu cel de depolarizare/ permeabilizare membranară.



Spectrul antibacterian: oritavancina este foarte activă asupra:

- stafilococi, streptococi, enterococi - tulpini care au dobândit rezistenţă la vancomicină,

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- germeni patogeni anaerobi (*Clostridium pefringens, Clostridium difficile, Propionibacterium acnes*).

Se **indică** în infecţii acute complicate ale pielii şi ţesuturilor moi cauzate de G+, inclusiv MRSA.

Studii clinice comparative oritavancină *versus* asocierea vancomicină+cefalexină au demonstrat atingerea eficacităţii terapeutice după tratamente mai scurte, precum şi reducerea statistic semnificativă (cu 19%) a incidenţei reacţiilor adverse sistemice în cazul pacienţilor trataţi cu oritavancină, faţă de pacienţii trataţi cu asocierea vancomicină+cefalexină.

Produse şi forme farmaceutice

ORBACTIV - pulbere sterilă pentru soluţie perfuzabilă (400 mg)

I.2. ANTIBIOTICE CU STRUCTURA POLIPEPTIDICA

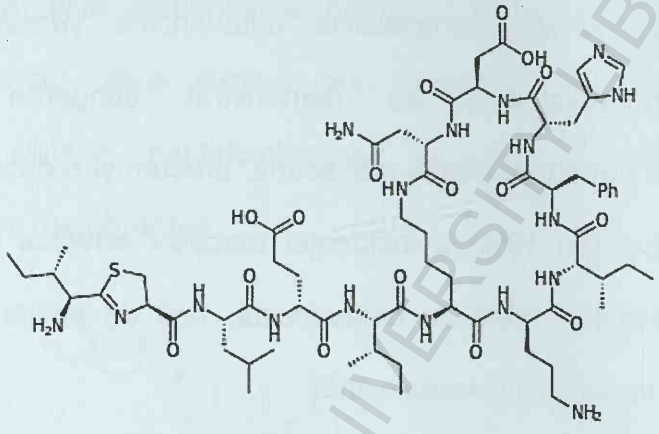
BACITRACINA. BACITRACINUM (DCI)

Este un amestec de antibiotice polipeptidice naturale (bacitracina A, A1, B, B1, B2, C, D, E, F, G, X), izolate din mediul de cultură al *Bacillus subtilis*, dintre care bacitracina A are cea intensă

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

activitate antibacteriană, urmată de fracţiunile B1 şi B2 cu potenţă aproximativ egală şi estimată la 90% din cea a bacitracinei A.

Bacitracina este o pulbere alb-cenuşie, cu caracter bazic, care permite utilizarea sub formă de săruri (sulfaţi), pe cale topică.



Bacitracina are efect bactericid asupra bacteriilor G+, acţionând prin inhibarea sintezei peptidoglicanului din peretele bacterian.

Datorită toxicităţii sistemice manifestate prin ***nefrotoxicitate şi neurotoxicitate***, bacitracina **se indică** în infecţii localizate oftalmice, otice, dermatologice, cauzate de bacili G+ sensibili: conjunctivite, ulcere corneene, piodermite, eczeme, plăgi traumatice şi chirurgicale infectate. În preparatele farmaceutice topice, bacitracina se asociază frecvent cu alte *antibiotice (sinergism) - polimixine, neomicină,* precum şi *cu glucocorticoizi.*

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Produse şi forme farmaceutice

BANEOCIN (Sandoz) – pudră, unguent

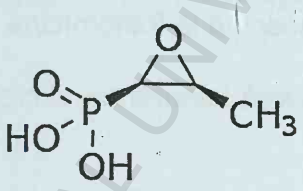
1 g conţine: bacitracin zinc 250 UI, sulfat de neomicină 5000 UI

NEGAMICIN B – unguent (bacitracină + neomicină)

NEOBASEPT - pulbere de uz extern

I.3. ANTIBIOTICE CU STRUCTURI DIVERSE

FOSFOMICINA. FOSFOMYCINUM TROMETHAMINE (DCI)



Denumire chimică: acid [(*2R,3S*)-3-metiloxiran-2-il]-fosfonic, sare cu trometamina

Spectru antibacterian: antibiotic cu spectru larg, inhibitor al sintezei peretelui bacterian, cu efect bactericid asupra: *E. coli, S. aureus, Serratia, Klebsiella, Citrobacter, Enterococcus, Enterobacter spp.*

Indicaţii terapeutice

- infecţii ale tractului urinar (ITU) necomplicate la femei, ca terapie în doză unică de 3 g sau de scurtă durată, schemă care permite

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

eradicarea bacteriuriei în peste 90% din cazuri, fiind analog ca eficacitate cu norfloxacin şi nitrofurantoin).

Mod de administrare

Fosfomicina se administrează oral, pe stomacul gol, preferabil înainte de culcare, după golirea vezicii urinare. Conţinutul unui plic se dizolvă într-un pahar cu apă şi se administrează imediat după preparare.

Contraindicaţii

- ⇨ Hipersensibilitate cunoscută la fosfomicină
- ⇨ Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei <10 ml/min).

Precauţii speciale pentru utilizare

Alimentele pot întârzia absorbţia substanţei active cauzând o descreştere usoară a concentraţiei plasmatice şi a celei urinare a acesteia; de aceea se recomandă ca fosfomicina să fie administrată pe stomacul gol (la 2-3 ore după masă), preferabil înainte de culcare, imediat după golirea vezicii urinare.

Tratamentul în priză unică cu fosfomicină nu este recomandat pentru:

- infecţiile urinare recidivante;

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- infecţiile urinare la pacientele însărcinate, diabetice, sau imunodeprimate;
- infecţiile urinare cu germeni multirezistenţi sau care apar în contextul unor anomalii morfofuncţionale ale tractului urinar.

Reacţii adverse (10-17% din cazuri): diaree; vaginite, creşterea tranzitorie a transaminazelor serice.

Produse şi forme farmaceutice

MONURAL- granule pentru soluţie orală 3 g/plic

MONURAL PEDIATRIC granule pentru soluţie orală 2 g/plic

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

I.4. TESTE

1. Vancomicina
   a. p.o., se indica in tratarea colitei pseudomembranoase
   b. este contraindicata la pacienti alergici la beta-lactamine
   c. are structura aminoglicozidica cu aglicon streptidinic
2. Produsul farmaceutic "Vancomycin"
   a. are ca reactie adversa majora colita pseudomembranoasa
   b. este contraindicat pacientilor alergici la beta-lactamine
   c. manifesta sinergism de actiune si efect bactericid la asociere cu gentamcina
3. Vancomicina:
   a. este antibiotic polipeptidic activ asupra cocilor Gram-pozitivi multirezistenti
   b. pe cale orala, se indica in tratamentul colitei pseudomembranoase
   c. are semi-viata biologica mai mica decit congenerul sau streptomicina
4. Teicoplanin:
   a. se indica p.o. in infectii cauzate de enterococi, in asociere cu gentamicina
   b. are $T_{1/2}$ inferioara vancomicinei si se indica p.o., in doze de 400 mg, la 6 ore interval
   c. are efect bactericid asupra bacililor G+
5. Teicoplanin:
   a. are structura aminoglicozidica, similara vancomicinei

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

b. se indica pe cale parenterala, in doza unica pe zi, in infectii grave cu bacterii G+
c. este inactiv asupra enterococilor

6. Telavancin
   a. este antibiotic glicopeptidic eficient in infectii grave ale pielii cauzate de bacilli G-
   b. se indica p.o. in pneumonii nosocomiale cauzate de germeni Gram-pozitiv
   c. este antibiotic glicopeptidic activ asupra stafilococilor meticilino-rezistenti

7. Telavancin
   a. este antibiotic aminoglicozidic indicat p.o. in infectii ale pielii cu stafilococi meticilino-rezistenti
   b. este antibiotic aminoglicozidic cu ototoxicitate inferioara streptomicinei
   c. este indicat in pneumonii nosocomiale cu germeni Gram-pozitiv rezistenti

8. Oritavancina:
   a. se indica p.o. in infectii cu germeni Gram-pozitiv rezistenti la vancomicina
   b. se administreaza ca solutie perfuzabila, pentru efectul bacteriostatic asupra germenilor Gram-negativ
   c. se indica in infectii acute ale pielii cauzate de stafilococi MRSA

9. Oritavancina:
   a. are efect bactericid intens asupra germenilor Gram-pozitiv rezisteni la vancomicina
   b. se administreaza pe cale orala in infectii cu germeni anaerobi
   c. se indica in infectii acute ale pielii cu germeni Gram-negativ

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

10. Bacitracina:
    a. se indica pe cale parenterala, i.m. sau i.v., in infectii cauzate de bacilli Gram-negativ
    b. se contraindica in asociere cu neomicina datorita potentarii nefrotoxicitatii
    c. realizeaza asocieri sinergice cu polimixinele, in preparate topice
11. Bacitracina
    a. este antibiotic glicopeptidic indicat in infectii urinare cauzate de bacili Gram-negativ
    b. are efect bactericid asupra bacteriilor Gram-pozitiv
    c. este foarte bine tolerata la administrare pe cale parenterala
12. Bacitracina
    a. are potential neuro- si nefrotoxic la administrare pe cale sistemica
    b. la asociere cu neomicina, manifesta antagonism de actiune antibiotica
    c. se asociaza cu polimixinele, in perfuzie
13. Fosfomicina
    a. este antibiotic cu structura aminoglicozidica indicat in infectii genito-urinare
    b. este antibiotic cu spectru larg, bactericid asupra bacililor Gram-pozitivi
    c. se indica in doza unica in infectii necomplicate ale tractului urinar la femei
14. Fosfomicina:
    a. se indica in infectii urinare la femei, cauzate de bacili Gram-negativi

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

b. se administreaza exclusiv topic in infectii dermatologice cu coci Gram-pozitivi si Gram-negativi

c. se indica in infectii urinare pe cale parenterala

15. Fosfomicina:

a. se administreaza exclusiv topic in asociere cu polimixine si neomicine

b. apartine clasei de antibiotice ansamicine

c. se indica in infectii ale tractului urinar cauzate de bacili Gram-negativi

I.5. Bibliografie selectivă

- Alan R. Hauser. Antibiotic Basics for Clinicians: The ABCs of Choosing the Right Antibacterial Agent. LWW; 2nd edition, 2012
- Bassetti M, Righi E. Safety profiles of old and new antimicrobials for the treatment of MRSA infections. Expert Opin Drug Saf. 2016 , 6:1-15
- Block J., Beale J. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 11th edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2011
- Bosso JA, *et al.* Relationship between Vancomycin Trough Concentrations and Nephrotoxicity: a Prospective Multicenter Trial. Antimicrobial Agents Chemother 2011;55:5475-5479
- Chaftari AM, Hachem R, Jordan M, Garoge K, Al Hamal Z, El Zakhem A, Viola GM, Granwehr B, Mulanovich V, Gagel A, Reitzel R, Yousif A, Jiang Y, Raad I. Case-Control Study of Telavancin as an Alternative Treatment for Gram-Positive Bloodstream Infections in Patients with Cancer. Antimicrob Agents Chemother. 2015;60(1):239-44
- Chiu CH, *et al.* Effectiveness of a Guideline to Reduce Vancomycin Use in the Neonatal Intensive Care Unit. Ped Infect Dis J 2011; 30:273-275

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- Cristea Aurelia (sub redacţia), Tratat de Farmacologie, Ed. Medicală, Bucureşti, 2005
- David Greenwood, Roger Finch, Peter Davey, Mark Wilcox. Antimicrobial Chemotherapy. Oxford University Press; 5th edition. 2007
- Dobrescu D. *et al.* Memo Med 2016. Editia a 22-a. Editura: Universitara, 2015
- Elisa Binda, Flavia Marinelli, Giorgia Letizia Marcone. Old and New Glycopeptide Antibiotics: Action and Resistance. Antibiotics 2014, 3(4), 572-594
- Eric M. Scholar & William B. Pratt (Editors). The Antimicrobial Drugs 2nd Edition. Oxford University Press, 2000
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev. 29(2):321-47, 2016
- Foye W.O., Lemke T.L., Williams D.A. Principles of Medicinal Chemistry. 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1995
- Greenwood D. (editor) Antimicrobial Chemotherapy. 4th edition, Oxford University Press. 2000
- Hall RG, *et al.* Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and nephrotoxicity rates in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: a retrospective cohort study. BMC Pharmacol Toxicol 2013;14:12
- Hardman J., Limbird L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. McGraw Hill, 2001
- Ito H, *et al.* Pharmacokinetics of glycopeptides in children. J Infect Chemother 2012
- Jensen IS, Lodise TP, Fan W, Wu C, Cyr PL, Nicolau DP, DuFour S, Sulham KA. Use of Oritavancin in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections Patients Receiving Intravenous Antibiotics: A US Hospital Budget Impact Analysis. Clin Drug Investig. 2016; 36(2):157-68
- Jones RN, Moeck G, Arhin FF, Dudley MN, Rhomberg PR, Mendes RE. Results from Oritavancin Resistance Surveillance Programs (2011-2014): Clarification for Using Vancomycin as a Surrogate to Infer Oritavancin Susceptibility. Antimicrob Agents Chemother. 2016; AAC.03029-1
- Jordan R. Smitha, Juwon Yima, Animesh Rauta and Michael J. Rybak. Oritavancin Combinations with β-Lactams against Multidrug-Resistant

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Staphylococcus aureus and Vancomycin-Resistant Enterococci. Antimicrob. Agents Chemother. 2016 vol. 60 (4): 2352-2358

- Klinker KP, Borgert SJ. Beyond Vancomycin: The Tail of the Lipoglycopeptides. Clin Ther. 2015 Dec 1;37(12):2619-36
- Lodise TP, Fan W, Sulham KA. Economic Impact of Oritavancin for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections in the Emergency Department or Observation Setting: Cost Savings Associated with Avoidable Hospitalizations. Clin Ther. 2016 , 38(1):136-48
- Louis D. Saravolatz, Gary E. Stein. Oritavancin: A Long-Half-Life Lipoglycopeptide. Clin Infect Dis. (2015) 61 (4): 627-632
- Mainous Arch, Pomeroy Claire. Management of Antimicrobials in Infectious Diseases. Impact of Antibiotic Resistance. Humana Press, 2001
- Mattox J, Belliveau P, Durand C. Oritavancin: A Novel Lipoglycopeptide. Consult Pharm. 2016;31(2):86-95
- Montravers P, Harpan A, Guivarch E. Current and Future Considerations for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. Adv Ther. 2016 Feb;33(2):151-66
- Oniga O., Tiperciuc Brindusa. Antibiotice antibacteriene. Editura Medicala Universitara "Iuliu Hatieganu". Cluj Napoca 2003
- Pass BJ, Rattner H. Treatment of pyoderma with polymyxin B-bacitracin ointment. JAMA. 2014 Mar 5;311(9):969
- Reese R., Betts R., Gumustop B. Handbook of Antibiotics, Lippincott Williams 2000
- Roger Finch, David Greenwood, Richard Whitley, S. Ragnar Norrby. Antibiotic and Chemotherapy E-Book, 9th Edition, Saunders Publishing, 2010
- Scholar E., Pratt W. (editors) The Antimicrobial Drugs. 2nd edition. Oxford University Press. 2000
- Stevens VW, Thurm C, Schwab EM, Kronman MP, Gerber JS, Shah SS, Newland JG, Courter J, Parker S, Brogan TV, Hersh AL. Use of Concomitant Antibiotics During Treatment for Clostridium difficile Infection (CDI) in Pediatric Inpatients: An Observational Cohort Study. Infect Dis Ther. 2016; 14: 238-50
- Syed YY, Scott LJ. Oritavancin: a review in acute bacterial skin and skin structure infections. Drugs. 2015 Nov;75(16):1891-902
- Valentin Stroescu, Bazele Farmacologice ale Practicii Medicale. Ediţia a-VII-a, Editura Medicală Bucureşti 2001

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- Van Bambeke F. Lipoglycopeptide Antibacterial Agents in Gram-Positive Infections: A Comparative Review. Drugs. 2015 Dec;75(18):2073-95.
- Van Bambeke F. Lipoglycopeptide Antibacterial Agents in Gram-Positive Infections: A Comparative Review. Drugs. 2015 Dec;75(18):2073-95.
- van Hal SJ, *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules that Maintain Troughs Between 15 and 20 Milligrams per Liter. Antimicrob Agents Chemotherapy 2013;57:734-744.
- Wermuth C.G. The Pratice of Medicinal Chemistry. Academic Press, 1996
- Yakimova Y. Pharmacists' knowledge of the safety of antibiotics for systemic use. Int J Risk Saf Med. 2015;27 Suppl 1:S11-2.

*** Agenda Medicală, Editura Medicală, Bucureşti 2016

http://www.anm.ro/anmdm/med.html

http://www.cnas.ro/page/lista-medicamente-2016.html

http://www.rxlist.com/

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL II

ANTIBIOTICE ANTIBACTERIENE

INHIBITOARE ALE BIOSINTEZEI PROTEINELOR

MICROBIENE

II.1. TETRACICLINE

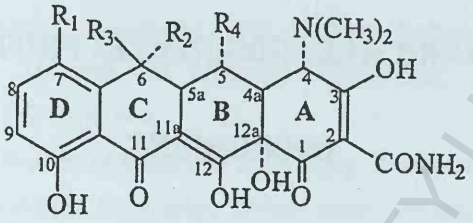
II.1.A. Consideraţii generale asupra clasei

❒ **Structură, clasificare şi reprezentanţi terapeutici**

Integritatea nucleului structural de tetracen (4 inele hexaciclice condensate codificate A, B, C, D; dintre care numai D este aromatizat) este esenţială activităţii antibiotice. Pe acesta sunt grefaţi substituenţi care fie sunt esenţiali acţiunii antibiotice (gruparea dimetilamino de la C4 orientată în spatele planului nucleului tetracen), fie modulează proprietăţile farmacocinetice (absorbţie, semiviaţă biologică) şi/sau spectrul antibacterian şi intensitatea efectului

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

antimicrobian (radicalii R1-R4, alternanţa grupărilor fenol/ enolice cu carbonil) (figura 2.1).



Structura generală a tetraciclinelor

Reprezentant terapeutic	R_1	R_2	R_3	R_4
Tetraciclina	-H	$-CH_3$	-OH	-H
Oxitetraciclina	-H	$-CH_3$	-OH	-OH
Clortetraciclina	-Cl	$-CH_3$	-OH	-H
Demetiltetraciclina	-H	-H	-OH	-H
Demetilclortetraciclina	-Cl	-H	-OH	-H
Doxiciclina	-H	$-CH_3$	-H	-OH
Metaciclina	-H	=CH2		-OH
Minociclina	$-N(CH_3)_2$	-H	-H	-H

Figura 2.1. Tetracicline – structură chimică

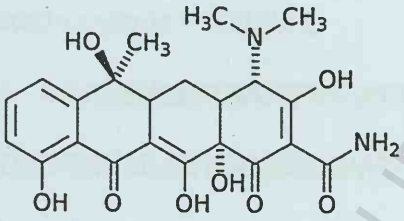
Clasificarea tetraciclinelor şi reprezentanţi terapeutici

Tetraciclinele se clasifică după origine şi semiviaţă biologică/ durata acţiunii.

BCUIASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1.1. Tetracicline ***naturale*** - reprezentanţi

TETRACICLINA. Tetracyclinum (DCI)



Produs farmaceutic: TETRACICLINA - capsule 250 mg

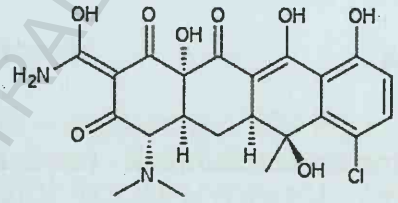
CLORHIDRAT DE TETRACICLINĂ

Tetracyclini hydrochloridum (DCI)

Produs farmaceutic : UNGUENT CU TETRACICLINĂ

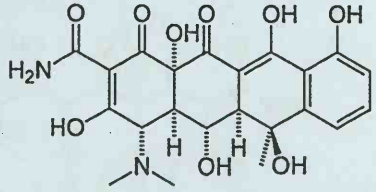
CLORHIDRAT DE CLORTETRACICLINĂ

Chlortetracyclini hydrochloridum (DCI)



CLORHIDRAT DE OXITETRACICLINĂ

Oxytetracyclini hydrochloridum (DCI)



BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Produse farmaceutice

BIOXITERACOR - spray cutanat

OXIMED - spray cutanat (+ hidrocortizon)

6-DEMETILTETRACICLINE

DEMECHLOCYCLINUM/ LEDERMYCIN:

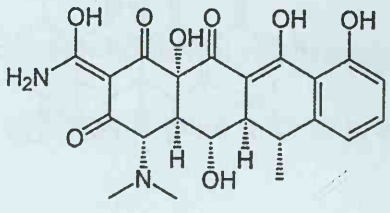
6-Demetiltetraciclinele sunt tetracicline de biosinteză retard, cu activitate antibiotică superioară şi stabilitate crescută, care se absorb rapid *p.o.* şi se excretă lent pe cale renală; ledermicina este bine tolerată indicându-se în medicaţia pediatrică

1.2. Tetracicline de ***semisinteză*** - reprezentanţi

1.2.1. Tetracicline de semisinteză ***cu administrare orală***

a) cu acţiune ***retard***: doxiciclina

DOXYCICLINA. DOXYCYCLINI HYDROCHLORIDUM (DCI)



BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Acţiunea retard a doxiciclinei permite administrarea în priză unică pe zi (doza terapeutică uzuală este în medie 100-200 mg/zi)

Produse farmaceutice

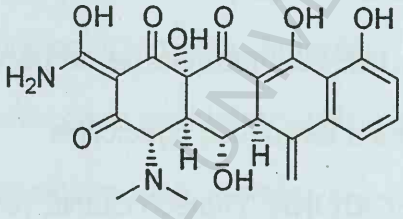
VIBRAMYCIN - comprimate dispersabile 100 mg

DOXICILINA, DOXICICLINA - capsule 100 mg

UNIDOX - SOLUTAB cp. disp. 100 mg

b) cu acţiune ***semiretard: metaciclina, minociclina***

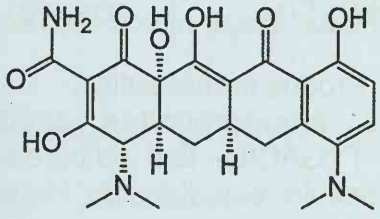
- **METACICLINA** . METACYCLINI HYDROCHLORIDUM (DCI)



Produs farmaceutic

RONDOMICIN – capsule; *p.o.* 300 mg x 2 ori/zi

- **MINOCICLINA**. MYNOCYCLINI HYDROCHLORIDUM (DCI)



Produs farmaceutic

MINOZ MR (Terapia) – caps. elib. modif. 100 mg

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1.2.2. Tetracicline de semisinteză ***cu administrare parenterală***

➥ **ROLITETRACICLINA**. ROLYTETRACYCLINUM (DCI)

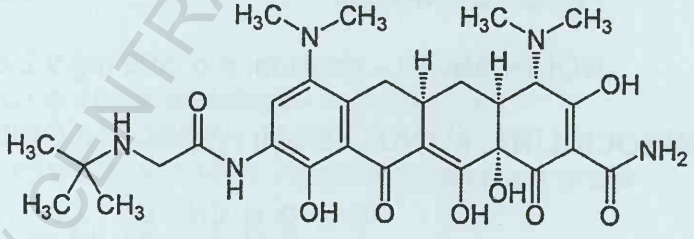
Semisinteza constă in condensarea de tip bază Mannich a tetraciclinei cu formaldehida şi pirolidina ca bază organică.

Produs farmaceutic

SOLVOCILIN– flac. pulb. sterilă pt sol. inj. (i.m., i.v.)

➥ **GLICILCICLINE** sunt tetracicline de generaţia a II-a, având ca reprezentant terapeutic tigeciclina

TIGECICLINA. TIGECYCLINE (DCI)



Produs farmaceutic

TYGACIL – flac. pulbere liofilizată 50 mg tigeciclină, pentru soluţie perfuzabilă

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Proprietăţi fizico-chimice ale tetraciclinelor:

Descriere: pulberi galben-aurii, gust amar, greu hidrosolubile sub formă de bază, devin hidrosolubile sub formă de săruri (clorhidraţi)

- În mediu puternic acid, tetraciclinele se inactivează prin epimerizare (schimbarea configuraţiei grupării dimetilamino C^4- $N(CH_3)_2$)
- Tetraciclinele dau coloraţii diferite la tratare cu H_2SO_4 (R), aceste teste de culoare se utilizează ca reacţii de identificare - diferenţiere între diverşii reprezentanţi ai clasei
- Inactivarea teraciclinelor în mediu puternic alcalin se datorează scindării nucleului tetracen la acid tetraciclinic inactiv ca antibiotic
- Complecşii tetraciclinelor cu ioni metalici bi-/ tri-valenţi (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Al^{3+}, Zn^{2+} etc.) sunt greu solubili în apă şi greu absorbabili prin mucoasa intestinală, ceea ce explică contraindicaţia administrării simultane pe cale orală a dozei terapeutice de tetraciclină cu medicamente şi/sau alimente care conţin aceşti cationi.

Mecanism de acţiune antimicrobiană: tetraciclinele se fixează pe ribosomii bacterieni cu inhibarea biosintezei proteinelor bacteriene.

Spectru antimicrobian: tetraciclinele sunt antibiotice cu spectru larg, cu efect bacteriostatic. *Specii sensibile* la tetracicline:

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- coci Gram pozitiv: *Staphylococcus aureus* (unele tulpini); stafilococi coagulazo-negativi; streptococi: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* (gr. A) şi unii streptococi *viridans*
- alte bacterii Gram pozitiv: *Actinomyces israeli, Bacillus anthracis, Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes*
- anaerobi Gram pozitiv: *Clostridium spp.* şi *Nocardia spp* sunt sensibili la minociclină. *Propionibacterium acnes* este de asemenea sensibil la tetracicline, în special la minociclină
- coci Gram negativ: *Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae* (unele tulpini sunt rezistente), *Moraxella catarrhalis; Acinetobacter spp.* (cele mai multe tulpini) sunt sensibile la minociclină
- alţi aerobi Gram negativ: *Bordetella pertussis, Brucella spp., Campylobacter spp., Francisella tularensis, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi (unele tulpini), Legionella spp., Pasteurella multocida, Streptobacillus moniliformis, Vibrionaceae* (tulpini variate); deşi multe *Enterobacteriaceae* incluzând *Salmonella, Shigella* şi *Yersinia spp.*, sunt sensibile, sunt frecvente tulpinile care dobândesc rezistenţă
- anaerobi Gram negativ: *Bacteroides fragilis spp.* sunt sensibile, îndeosebi la minociclină

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- alte microorganisme patogene sensibile la acţiunea tetraciclinelor: *Helicobacter pylori, Rickettsia spp., Chlamydia spp., Coxiella spp., Mycoplasma spp.* (incluzând *Mycoplasma pneumoniae* şi *Ureaplasma urealytica*)
- spirochete incluzând *Borrelia spp., Leptospira spp. şi Treponema pallidum.*

Specii rezistente: aerobi Gram-negativi ca: *Acinetobacter, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas, Serratia.*

Indicaţii terapeutice

- bruceloză, holeră
- infecţii pulmonare, genito-urinare şi oculare cauzate de *Chlamydia*
- infecţii pulmonare determinate de *Mycoplasma*
- infecţii ORL şi bronhopulmonare determinate de *Haemophilus influenzae*, în special bronşite cronice acutizate
- rickettsioze (tifos exantematic, febră Q)
- gonoree, sifilis
- ameobiază intestinală, gastro-enterite determinate de *Campylobacter* sau *Yersinia enterocolitica*, dizenterie bacilară refractară la alte antibiotice
- actinomicoză, tularemie, leptospiroză (medicaţie de a doua alegere)

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- infecţii stafilococice necomplicate ale pielii şi ţesutului subcutanat, determinate de tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistente la penicilină şi meticilină
- acnee (determinată de *Propionibacterium acnes*) vulgară (forme moderat-severe) şi rozacee
- viroze respiratorii cu virusuri mari (metaciclina).

Reacţii adverse: disbioze intestinale, hipovitaminoze, candidoze, tulburări digestive, hepatotoxicitate, erupţii cutanate

Contraindicaţii

- *Sarcină, alăptare, copii sub 8 ani*

Tetracilinele traversează bariera feto-placentară şi se excretă în laptele matern. Tetraciclina se acumulează în ţesuturile calcificate unde formează chelaţi cu ortofosfatul de calciu. Poate apare colorarea în brun a dinţilor, cu hipoplazia smalţului dentar, lucru semnificativ la copii, la care afectează dentiţia de lapte dacă tetraciclina se administrează în a doua jumătate a sarcinii şi în primele 6 luni de viaţă ale copilului, respectiv dentiţia permanentă dacă se administrează la copii cu vârsta sub 8 ani. Depozitarea în oase poate determina inhibarea creşterii scheletului la făt şi la copii, ireversibilă în cazul tratamentului îndelungat cu doze mari.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- ❒ *Consum concomitent de produse lactate*
- ❒ *Asocierea cu medicamente antiacide, suplimente orale nutritive bogate în cationi metalici bi-/tri-valenţi*

Absorbţia tetraciclinei este scăzută de utilizarea concomitentă a produselor lactate sau a preparatelor orale nutritive bogate în calciu, magneziu, fier, zinc, bismut şi aluminiu. De aceea se recomandă administrarea capsulelor de tetraciclină cu o fereastră de cel puţin 3 ore înainte sau după acestea.

- ❒ *Expunere prelungită la soare* (fotosensibilizare cu erupţii cutanate de tip eritematos)

Precauţii

- ✓ Tetraciclinele se prescriu pe baza antibiogramei, de obicei asociate cu antimicotice, vitamine complex B sau probiotice
- ✓ Se recomandă precauţie la administrarea teraciclinelor pacienţilor cu insuficienţă hepatică şi nu trebuie administrate în doze mari. Se recomandă scăderea dozei zilnice totale de tetraciclină şi/sau creşterea intervalului dintre doze.
- ✓ Utilizarea tetraciclinei poate determina apariţia acidozei tubulare renale, rapid reversibilă la întreruperea tratamentului
- ✓ Datorită riscului de fotosensibilizare, în timpul tratamentului cu tetraciclină se recomandă evitarea expunerii directe la soare şi la

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

radiaţii ultraviolete şi întreruperea tratamentului în cazul apariţiei manifestărilor cutanate de tip eritematos

- ✓ Se recomandă precauţie la administrarea tetraciclinelor în cazul pacienţilor cu miastenia gravis, datorită riscului de apariţie a blocului neuromuscular
- ✓ Tetraciclinele pot scădea eficacitatea contraceptivelor orale. Pacientele care utilizează contraceptive orale trebuie atenţionate de posibilitatea pierderii eficacităţii contraceptive în cazul apariţiei diareei sau sângerării de întrerupere
- ✓ În special la tineri, la doze zilnice de 250-1000 mg tetraciclină, poate să apară hipertensiune intracraniană benignă. Principalele simptome au fost cefalee şi tulburări vizuale (vedere înceţoşată, scotoame şi diplopie). Efectul pare favorizat de vitamina A. După întreruperea administrării, cefaleea poate să dispară rapid, dar edemul papilar poate persista câteva luni.

Posologia tetraciclinei

Capsulele se administrează oral, cu o oră înainte sau 2 ore după masă, cu suficient lichid (în caz de fenomene de iritaţie digestivă, se administrează în timpul mesei), evitând ingestia concomitentă de produse lactate sau soluţii orale nutritive, care pot să scadă efectul terapeutic al tetraciclinei.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

⇨ Adulţi

În general, doza zilnică recomandată este de 4-8 capsule a 250 mg, administrată fracţionat, la intervale de 6-8 ore. A nu se depăşi doza recomandată pentru o zi (4 g), datorită riscului de apariţie a reacţiilor adverse.

Durata tratamentului variază în funcţie de severitatea, de localizarea infecţiei şi de germenul patogen izolat sau suspectat şi, în general, nu trebuie să depăşească 1-3 săptămâni fără supraveghere medicală.

În *acnee vulgară şi rozacee*: doza recomandată este de 1-2 capsule a 250 mg, timp de câteva luni.

În *gonococie urogenitală*, la bolnavi cu hipersensibilitate la penicilină, doza zilnică recomandată este de 2 g tetraciclină, administrată fracţionat în 4 prize, timp de 5 zile.

În *infecţii genitale cu Chlamydia trachomatis*: doza zilnică recomandată este 500 mg tetraciclină administrată fracţionat în 4 prize; durata medie a tratamentului oral este minimum 7 zile.

⇨ Copii cu vârsta peste 8 ani: doza zilnică recomandată este 50 mg tetraciclină /kg, administrată fracţionat, la intervale de 6 ore.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Alte interacţiuni medicamentoase ale tetraciclinelor

- Tetraciclinele pot interfera cu acţinea bactericidă a penicilinelor. Se recomandă evitarea asocierii tetraciclinelor cu penicilinele.
- Tetraciclinele scad activitatea protrombinei plasmatice şi poate fi necesară scăderea dozelor anticoagulantului administrat concomitent.
- Diureticele pot agrava nefrotoxicitatea tetraciclinelor prin depleţie volemică.

II.1.B. Particularităţi ale tetraciclinelor de semisinteză

❒ METACICLINA

În plus faţă de indicaţiile anterior menţionate la tetraciclină, metaciclina este foarte eficientă în tratamentul pneumoniilor atipice cauzate de virusuri mari.

❒ MINOCICLINA

Deşi spectrul şi mecanismul de acţiune sunt similare celorlalte tetracicline, minociclina este mai activă pe unele specii incluzând *Staphylococcus aureus, Nocardia spp., Propionibacterium acnes, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae*, unele specii de streptococ şi unele *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter, Bacteroides, Haemophilus* şi unele micobacterii, inclusiv *M. leprae*.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În plus faţă de indicaţiile anterior menţionate la tetraciclină, minociclina este o componentă a schemelor standard plurimedicamentoase recomandate de către OMS în lepră (determinată de *Mycobacterium leprael* bacilul Hansen).

Doza uzuală recomandată este de 100 mg minociclină o dată pe zi. Dacă este necesar, se poate administra o doză iniţială de atac de 200 mg minociclină.

❒ **Tetraciclinele de semisinteză parenterale (Protetracicline)**

Sunt considerate prodrug-uri/ promedicamente hidrosolubile ale tetraciclinelor (protetracicline), rezultate prin modulări structurale în poziţia 2 a nucleului tetracen: condensare de tip bază Mannich (cu formaldehida şi o bază organică) a grupării carboxamido- din poziţia 2 a nucleului tetracenic. Ca reprezentant terapeutic este ***Rolitetraciclina*** - principiul activ al produsului SOLVOCILIN.

Avantajele protetraciclinelor constau în:

- hidrosolubilitate, oferind posibilitatea formulării ca soluţii injectabile apoase;
- foarte active pe stafilococi rezistenţi, fiind foarte eficace în tratamentul infecţiilor grave (meningite, septicemii, infecţii pulmonare, ORL, genito-urinare).

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

❒ **GLICILCICLINE**

Sunt tetracicline de semisinteză de uz parenteral, de generaţia a II-a, care sunt foarte active asupra tulpinilor bacteriene care au dobândit rezistenţă la tetraciclinele anterioare.

Acţionează ca inhibitori ai proteinelor "tet" - pompe de eflux ale tetraciclinelor din celula microbiană, care explică rezistenţa tulpinilor patogene la tetraciclinele de primă generaţie.

Structural, glicilciclinele sunt tetracicline modulate structural la C9 al nucleului tetracen, prin grefarea unui rest glicilamido.

Ca reprezentant terapeutic: **TIGECICLINA**. TIGECYCLINE (DCI)

Indicaţii terapeutice

- infecţii complicate ale pielii si ţesuturilor moi, cauzate de:

  Escherichia coli, Enterococcus faecalis , Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Enterobacter spp, Klebsiella pneumoniae, Bacteroides spp.

- infecţii abdominale complicate, cauzate de:

  Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella spp, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (incl. MRSA), Streptococcus anginosus grp., Bacteroides fragilis, Bacteroides thetaiotaomicron,

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Clostridium perfringens şi *Peptostreptococcus spp.*

- pneumonii bacteriene nosocomiale, cauzate de:

  Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila

Posologia tigeciclinei

- cale de administrare perfuzabilă
- doza iniţială / de atac = 100 mg
- doza de întreţinere = 50 mg , la 12 ore
- durata tratamentului: 7-14 zile

Reacţii adverse: greaţă, vărsături:

- ✓ mai frecvente în primele 2 zile de tratament
- ✓ moderate ca intensitate
- ✓ frecvenţa: 18-26% dintre cazurile tratate

Produs farmaceutic

TYGACIL – flac. pulbere liofilizată 50 mg tigeciclină, pentru soluţie perfuzabilă

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

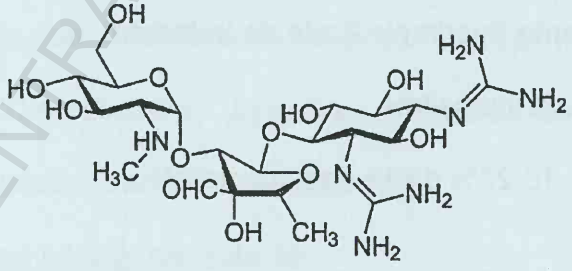
II.2. ANTIBIOTICE AMINOGLICOZIDICE

(AMINOZIDE, AMINOCICLITOLI)

II.2.A. Consideraţii generale asupra clasei

❒ Relaţii structură chimică – activitate antimicrobiană

Clasa de antibiotice aminoglicozidice se remarcă structural printr-un aglicon aminociclitol, pe care sunt grefate prin legături glicozidice resturi de amino-oze. De exemplu, pentru capul de serie streptomicina, pe agliconul streptidină este grefată streptobiozamina (formată din *N*-metil-*L*-glucozamina şi L-streptoza).



Streptomicina

Esenţiale activităţii antibacteriene sunt următoarele elemente structurale:

- integritatea structurală a agliconului aminociclitol (deciclizarea acestuia se soldează cu inactivarea antibioticului)

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- prezenţa unor grupări cu caracter bazic pe aglicon (biguanidino-, amino-) şi a grupărilor -OH
- legătura glicozidică dintre aglicon şi amino-oze
- gruparea aldehidică a amino-ozelor.

Prezenţa grupărilor cu caracter bazic conferă antibioticelor aminoglicozidice o structură intens polară, policationică, care difuzează greu prin membranele fosfolipidice, inclusiv prin mucoasa vilozităţilor intestinale. De aceea, calea de administrare predilectă este cea parenterală, pentru tratarea infecţiilor sistemice cu germeni patogeni sensibili. Calea orală de administrare se recomandă pentru profilaxia şi tratarea infecţiilor localizate la nivelul tubului digestiv, deoarece antibioticele aminoglicozidice nu se absorb prin mucoasa intestinală nelezată.

Spectru antimicrobian

⇨ bacili Gram-negativ aerobi:

Enterobacter, E. coli, Klebsiella, Proteus, Ps. aeruginosa, Salmonella, Serratia, Shigella

Mecanism de acţiune antibacteriană

Aminoglicozidele sunt inhibitori ai sintezei proteice bacteriene, având efect bactericid.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Asocieri sinergice ale aminoglicozidelor:

- ✓ cu beta-lactamine,
- ✓ cu antibiotice glicopeptide,

asocieri soldate cu extinderea spectrului antimicrobian, prin combinarea a două mecanisme diferite (inhibiţia biosintezei peptidoglicanului şi a proteinelor bacteriene).

Rezistenţa bacteriană se explică prin inactivarea enzimatică a aminoglicozidelor sub acţiunea unor adenilaze, acetilaze, fosfataze, fosforilaze, enzime controlate plasmidic sau cromozomial.

Reacţii adverse:

- ➢ ototoxicitate (leziuni cohleare şi vestibulare) – manifestată prin diverse grade de hipoacuzie până la surditate;
- ➢ nefrotoxicitate (necroză tubulară proximală, scade filtrarea glomerulară prin inhibiţia sintezei renale a prostaglandinelor);
- ➢ reacţii alergice;
- ➢ bloc neuromuscular (apnee).

Contraindicaţii: alergie la aminoglicozide

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Precauţii

- indicele terapeutic mic al aminoglicozidelor impune dozarea periodică a acestora în plasmă, pentru monitorizarea concentraţiilor eficace şi netoxice;
- tratamentele de lungă durată favorizează selectarea tulpinilor bacteriene rezistente.

II.2.B. Clasificarea aminoglicozidelor şi reprezentanţi terapeutici

Criteriul de clasificare este structural - natura agliconului:

II.2.B.1. Aminoglicozide cu ***aglicon streptidinic:*** **streptomicine**

STREPTOMICINA

II.2.B.2. Aminoglicozide cu ***aglicon dezoxistreptaminic***

NEOMICINE (Negamicine)

GENTAMICINE

KANAMICINE

TOBRAMICINE (Brulamicina)

PAROMOMICINA

AMIKACINA

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

DIBEKACINA

NETILMICINA

SISOMICINA

FORTIMICINA A

ISEPAMICINA

II.2.B.1. **Aminoglicozide cu aglicon streptidinic**

❒ STREPTOMICINA

Streptomycinum (DCI). "Streptomycini sulfas" (Ph.Eur)

Antibiotic natural izolat din mediul de cultură al *Streptomyces griseus, S. bikinensis.*

Ca particularităţi suplimentare celor menţionate la "Consideraţii generale" (vezi II.2.A), streptomicina este şi un antibiotic antituberculos.

Se **indică** în:

- TBC:
  - infecţii cu *Mycobacterium tuberculosis* (bacil Koch), ca al 4-lea medicament al schemei de tuberculostatice, asociat cu HIN, rifampicina, pirazinamida
  - TBC multidrog-rezistentă

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- TBC la pacienţi cu intoleranţă la regimul terapeutic standard
- TBC la bolnavi SIDA

➢ infecţii non-tuberculoase cu bacili G- a căror sensibilitate la streptomicină este dovedită: endocardite, meningite, septicemii etc.

Produse şi forme farmaceutice

SULFAT DE STREPTOMICINĂ (Antibiotice) pulb. sol. inj. 1g (i.m.)

STREVITAL (Antibiotice) - pulb. sol. inj. 1 g

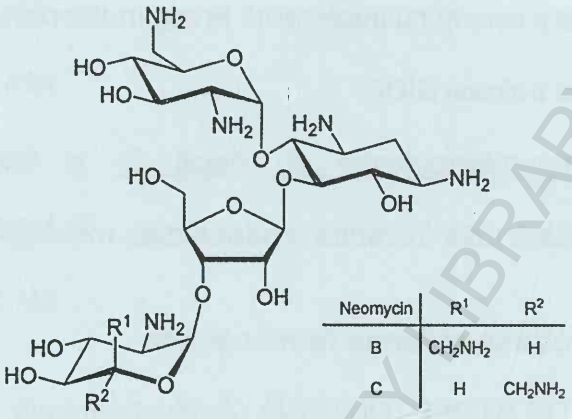
(asociat cu vitamine, pentru diminuarea toxicităţii)

II.2.B.2. Aminoglicozide cu aglicon dezoxistreptaminic

❒ NEOMICINE (NEGAMICINE)

Complex de antibiotice naturale (neomicina A, B, C), izolat din mediul de cultură al *Streptomyces fradiae,* care împreună sunt oficializate ca **NEOMYCINI SULFAS** (DCI, Ph.Eur.)

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



Neomycin	R^1	R^2
B	CH_2NH_2	H
C	H	CH_2NH_2

Neomicinele (*sin.*, negamicinele) se caracterizează prin:

- spectru antimicrobian: analog streptomicinei (bacil Koch, G-)
- activitate antibiotică mai intensă în mediu alcalin
- se indică *p.o.,* numai când permeabilitatea mucoasei intestinale este nealterată/ nelezată (pentru evitarea absobţiei şi, implicit, a toxicităţii sistemice) în:
  - tratarea infecţiilor digestive cu germeni sensibili (1-2g/zi)
  - pregătirea intervenţiilor pe colon (sterilizarea pre-operatorie a colonului) (4 g/zi, 2-3 zile);
- *pe cale externă/ topică*:
  - ca asocieri sinergice: neomicină + bacitracină + polimixină B ± corticosteroizi
  - în infecţii dermatologice, oculare, otice
  - sub forme farmaceutice topice (unguente, pudre, spray cutanat).

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Reacţii adverse:

- frecvent reacţii alergice (administrare topică)
- sdr. de malabsorbţie, disbacterioză sau candidoză intestinală (la administrare *p.o.*).

Produse şi forme farmaceutice

NEGAMICIN- cp

BANEOCIN (Sandoz) - pulbere cutanată; unguent (ung.)

neomicină (5mg/ 5000 UI) + Zn-bacitracină (5mg; 250 UI)

Produse cu neomicină + corticosteroizi +antibiotice

NEOPREOL - ung (+prednisolon+ untură de peşte)

NIDOFLOR - ung (+ nistatin+ triamcinolon acetonid)

PANDERM - ung (+ nistatin+ triamcinolon+ gramicidină)

FLUMETAZON PIVALAT N - ung, cremă

FLUOCINOLON N - ung, cremă

LOCACORTEN cu NEOMYCIN

MAXITROL - suspensie şi ung. oftalmice (+ dexametazonă)

OPHTAMETASONE N = soluţie oculară, otică, nazală

(+betametazonă)

ANTIBIOPTAL - colir (+cloramfenicol)

PIMAFUCORT ung, cremă (+ hidrocortizon+ natamicină)

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

NEOSPORIN - ung oftalmic (+ polimixină B sulfat + bacitracină-zinc)

❒ **FRAMICETINA = NEOMICINA B**

FRAMYCETIN (DCI)

Se indică în infecţii ORL, dermatologice, cauzate de germeni G-, sub formă de preparate topice.

Produse şi forme farmaceutice

SOFRAMYCINE, ISOFRAMICOL – ung; soluţie uz extern

❒ **GENTAMICINE**

GENTAMYCINI SULFAS (DCI)

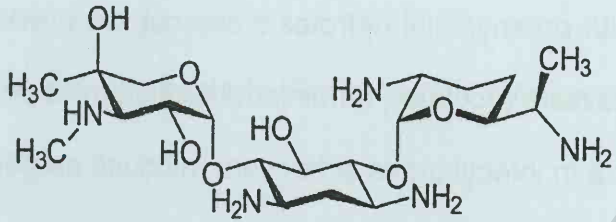
- *Pe cale i.m./ i.v.*, se indică în:

⇨ infecţii severe sau complicate (pielonefrite, septicemii, endocardite, infecţii respiratorii, articulare, cutanate) cu germeni sensibili (*Ps. aeruginosa, Enterobacter, Serratia, Proteus, Klebsiella*);

⇨ monoterapie sau asociere sinergică cu beta-lactamine (carbenicilină/ ticarcilină/ benzilpenicilină)

- *topic*: arsuri infectate, infecţii osoase, oculare

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



Produse şi forme farmaceutice

- *cale parenterală*: sol.inj. 40 mg/ml, fiole 1 ml şi 2ml

  GENTAMICIN KRKA; LYRAMYCIN

- *preparate oftalmice, otice*

  GENTAMICIN SULPHATE (Eipico Med)- colir 0.3%

  GARASONE - colir, ottoguttae (+ betametasonă)

- *preparate dermatologice (ung., cremă) + corticosteroizi*

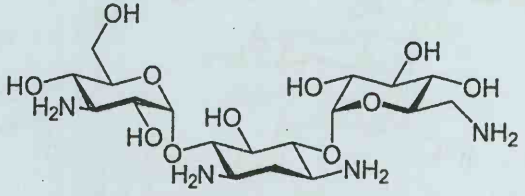
  FLUOCINOLON G cremă (+ fluocinolon acetonid)

  DIPROGENTA ung (+ betametazonă dipropionat)

  BELOGENT ung, cremă (+ betametazonă)

  TRIDERM ung, cremă (+ betametazonă + clotrimazol)

❒ **KANAMICINE**. KANAMYCINI SULFAS (DCI)



BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Datorită potenţialului nefrotoxic crescut, se prescrie în special în infecţii localizate (oculare), administrarea sistemică pe cale *i.m.* find mult restrânsă în infecţii grave şi frecvent înlocuită de gentamicină. Pe cale orală, se indică pentru sterilizarea preoperatorie a intestinului.

Contraindicaţii: nefropatii; alergie.

Produse şi forme farmaceutice

KANAMICINA SULFAT ung. oftalmic 1%

KANAMICINA SULFAT H – ung. oftalmic (+hidrocortizon)

UNGUENT OFTALMIC CU KANAMICINĂ ŞI HIDROCORTIZON

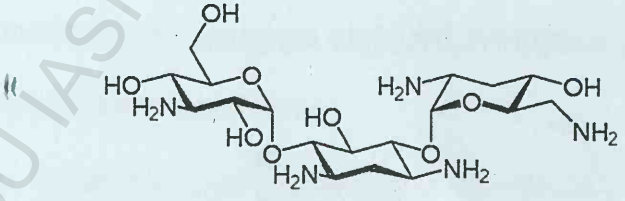
PAN KANAMICINE- flac.inj. 1g

- **Analogi structurali ai kanamicinei:**

  tobramicina, dibekacina, amikacina

❒ **TOBRAMICINA (BRULAMICINA).** TOBRAMYCIN (DCI)

Structural este 6-dezoxikanamicina B.



Particularităţi:

- este considerat aminoglicozidul cel mai bine tolerat de organism;

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- indicaţii terapeutice:
  - ⇨ *i.m.*: septicemii cu bacterii Gram-negativ (în asociere cu o cefalosporină)
  - ⇨ *topic, ocular:* infecţii cu bacterii Gram-negativ
  - ⇨ *pe cale inhalatorie*, sub formă de aerosoli administraţi prin nebulizator: terapia infecţiilor pulmonare cronice cauzate de *Pseudomonas aeruginosa* la pacienţi cu fibroză chistică, cu vârsta peste 6 ani.

Produse şi forme farmaceutice

BRULAMICIN, NEBCIN - pulb sterilă inj

TOBRADEX - unguent şi suspensie oftalmică (+ dexametazonă)

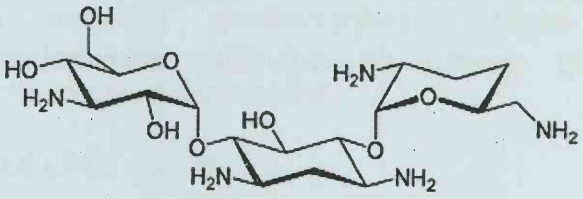
TOBREX - sol oftalmică 0.3 %; ung oftalmic 0.3%

TOBROM, TOBISOL - colir 0.3%

TOBI (NOVARTIS) - sol pt inhalare 300 mg/ 5 ml

❒ **DIBEKACINA**. DIBEKACYN (DCI)

Structural este 3,4 - didezoxikanamicina B.



BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Proprietăţi analoge gentamicinei. Avantaje faţă de aceasta:

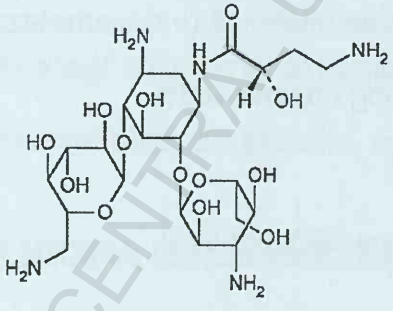
- ✓ ototoxicitate inferioară
- ✓ stabilitate enzimatică superioară.

Se recomandă în special în terapia ITU severe cauzate de *Enterobacteriaceae* şi *Pseudomonas aeruginosa.*

Produse şi forme farmaceutice

DEBEKACYL, ICACINE - soluţie injectabilă

❒ **AMIKACINA.** AMIKACYN (DCI)



Este amida kanamicinei cu acidul alpha-hidroxi-gama-amino-butiric, o butirozină. ***Particularităţi***:

- ➢ este rezistentă la enzimele bacteriene inactivatoare;
- ➢ are cel mai larg spectru de activitate antimicrobiană dintre aminoglicozide:

BUCUREŞTI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- bacili Gram-negativ aerobi, tulpini rezistente la kanamicină, gentamicină şi tobramicină, prevalente în infecţii nosocomiale
- foarte activă asupra *Ps. aeruginosa*;

➢ **indicaţii terapeutice**:

- infecţii nosocomiale cu tulpini G- rezistente;
- infecţii cu micobacterii atipice la pacienţii SIDA.

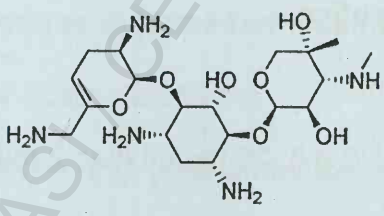
Se administrează pe cale parenterală, durata tratamentului 7-10 zile, sub controlul funcţiei renale şi al audiogramei.

Produse şi forme farmaceutice

AMIKOZIT (Zentiva) - sol inj 50 mg/ml; 250 mg/ml fiole 2 ml

BIODACYNA - sol inj 1g/ 4 ml

❒ **SISOMICINA**. SISOMYCIN (DCI)

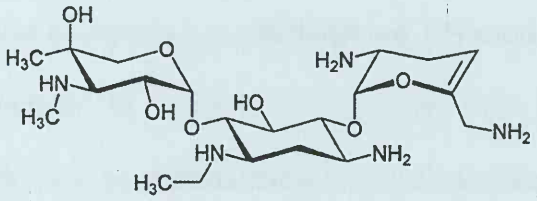


Are activitate antibacteriană crescută şi superioară gentamicinei asupra enterococilor.

SISOLLINE - sol inj

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

❒ **NETILMICINA.** NETILMYCIN (DCI)



Este derivat semisintetic al sisomicinei, caracterizat prin:

- rezistenţă la adenilarea şi acetilarea de către enzimele bacteriene
- proprietăţi farmacocinetice asemănătoare gentamicinei
- mai puţin ototoxică şi nefrotoxică decât alte aminoglicozide
- foarte eficientă în:
  - ⇨ infecţii nosocomiale severe cu bacili Gram-negativ
  - ⇨ infecţii iatrogene la bolnavii imunocompromişi
  - ⇨ infecţii oftalmologice cu germeni sensibili

Produse şi forme farmaceutice

NETROMYCINE (Schering Plough)

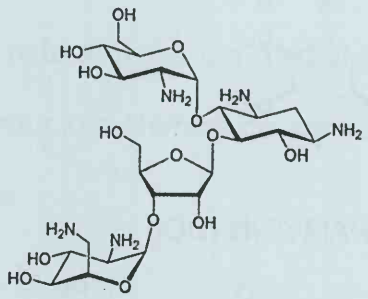
- sol.inj. 100 mg/ml (flac 1.5 ml; 2 ml); 25 mg/ml (flac 2 ml)

NETTACIN (SIFI Italia) - sol oftalmică 0.3 %, flac unidoză

NETTAVISC - ung oftalmic 3 mg/g

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

❒ PAROMOMICINA. PAROMOMYCIN (DCI)



Spectru de activitate superior neomicinei, fiind foarte activă asupra:

- *Shigella sp.*
- protozoare (*Entamoeba*)
- *Mycobacterium leprae*

Indicaţii:

- ⇨ infecţii intestinale bacteriene cu bacili gram-negativ
- ⇨ infecţii intestinale protozoarice (amibiaza intestinală)
- ⇨ lepra (+ clofazimina)

Produse şi forme farmaceutice

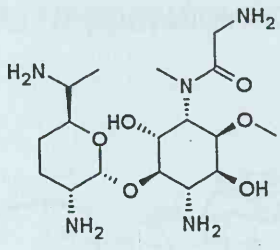
HUMATIN - capsule 250 mg

HUMACORT - ung. (+cloramfenicol + paromomicina + hidrocortizon)

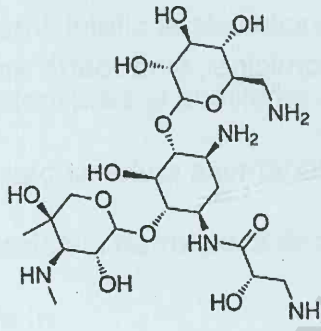
❒ FORTIMICINA A / ASTROMYCIN

Spectru analog amikacinei; foarte activă asupra *Ps. aeruginosa*

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



❒ **ISEPAMICINA** ISEPAMYCIN (DCI)



Are efect bactericid asupra bacililor aerobi Gram-negativ:

H. influenzae, Campylobacter sp., Listeria monocytogenes,

Yersinia, Proteus, E. coli, Salmonella, Shigella sp.

şi asupra stafilococului meticilino-sensibil

Indicaţii:

- ca monoterapie, infecţii cu bacili G-, în special urinare
- în asociere cu alte antibiotice- septicemii, infecţii respiratorii

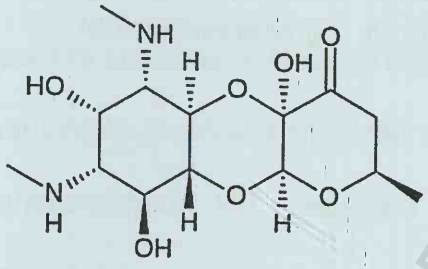
Produse şi forme farmaceutice

ISEPACIN-ISEPALLINE - sol.inj.

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

II.3. SPECTINOMICINA. SPECTINOMYCIN (DCI)

Antibiotic natural izolat din mediul de cultură al *Streptomyces spectabilis*, are structura chimică de aminociclitol, analogă agliconului aminoglicozidelor.



Spectru antimicrobian: *Neisseria gonorrhoeae*

Efectul este bacteriostatic prin inhibarea reversibilă a sintezei proteice (fixarea pe subunitatea ribozomală 30S a gonococului cu blocarea translocării lanţului peptidic din situsul A în situsul P).

Indicaţii terapeutice

⇨ infecţii gonococice necomplicate, ca alternativă terapeutică la pacienţi alergici sau cu intoleranţă la antibioterapia de primă intenţie în gonoree reprezentată de antibiotice beta-lactamice (ceftriaxona, cefixima) sau de chinolone (ciprofloxacina, ofloxacina).

Profil farmacocinetic: nu se absoarbe p.o.; fixare scăzută pe proteinele plasmatice, $T_{1/2}$= 2,5 ore; eliminat sub formă nemetabolizată (78% din doză) în urină.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Mod de administrare: pe cale parenterală *i.m.* în doză unică de 2 g; doar în cazuri rebele se repetă doza de 2g.

Reacţii adverse: bine tolerat; ocazional: durere locală, frison, febră, urticarie, insomnia.

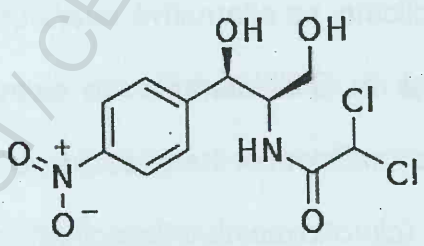
Produse şi forme farmaceutice

KIRIN (Krka) - flac inj. (doza terap. 2 g spectinomicină)

II.4. AMFENICOLI/ FENICOLI

Sunt antibiotice cu structură arilalchilică, reprezentate de cloramfenicol şi tiamfenicol.

❒ **CLORAMFENICOL.** CHLORAMPHENICOLUM (DCI)



Denumire chimică: 2,2-dicloro-N-[(1*R*, 2*R*)-1-hidroxi-2-hidroximetil-1-[(4-nitrofenil)-etil]-acetamida

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Relaţii structură chimică – activitate antimicrobiană

Prezenţa celor 2C* din catena alchilică creează sub aspect stereochimic asimetrie moleculară. Din amestecurile racemice definite prin raportul configurativ cu eritroza, respectiv cu treoza, (±) eritro-cloramfenicol şi (±) treo-cloramfenicol, izomerul *D-(-)-treo-cloramfenicol* are activitate *antibiotică maximă*.

Consecinţele diverselor modulări structurale asupra intensităţii activităţii antibacteriene (A), respectiv asupra toxicităţii (T), sunt redate în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Relaţii structură chimică – activitate antimicrobiană

Grupare funcţională	*Modulare structurală*	*Consecinţe asupra activităţii antibacteriene (A), toxicităţii (T)*
$-NO_2$ poziţia *para*	CH_3-CO- Cetofenicol	⇧ A; ⇧ T
	CH_3-SO_2- Tiamfenicol	⇧ A; ⇧ durata de acţiune
	substituire prin alte grupări (OH, OR, COOH, NH_2, NH-R, NR_2, CO-NH_2, CN, X, Ar, alchil)	⇩⇩ A/ inactivi
	alte poziţii pe nucleul aromatic	⇩⇩ A
nucleul benzenic	substituire cu ciclohexil, naftil, ciclopentil, chinolil, furil	⇩⇩ A

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Grupare funcţională	*Modulare structurală*	*Consecinţe asupra activităţii antibacteriene (A), toxicităţii (T)*
Ar-^{1}CH-OH	Ar-^{1}C=O Cloramfenicona	antifungic
C^{2}-NH-$COCHCl_2$	substituire	inactivare
	$-CO-CH_2-N=N^{+}=N$ Azidamfenicol	⇧ hidrosolubilitatea
	C^{2}-NH-$COCHBr_2$ Bromamfenicol	⇩⇩ A
CH_2-OH	esterificare	pro-drug-uri (*in vivo*, prin hidroliză enzimatică ⇨cloramfenicol
	oxidare, reducere, eliminare, acetilare (rezistenţa bacteriană)	inactivare

Spectru antimicrobian, mecanism de acţiune

Antibiotic cu spectru larg, care inhibă sinteza proteinelor bacteriene, cu efect:

- <u>bactericid</u> asupra:
  - ✓ *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*
  - ✓ *Streptococcus pneumoniae*
  - ✓ *Salmonella typhi, S. paratyphi*

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- bacteriostatic asupra:
  - ✓ bacterii aerobe Gram-pozitive şi Gram-negative (stafilococi, streptococi; *Bacillus anthracis, Clostridium spp*; *E coli*)
  - ✓ anaerobi *i.c.* (*Bacillus fragilis*)
  - ✓ genul *Chlamydia, Mycoplasma*
  - ✓ rickettsii
- virusuri mari, spirochete

Rezistenţa microorganismelor la cloramfenicol

Se datorează acetilării grupării alcool primare $-CH_2$-OH a restului propandiol, sub acţiunea enzimatică a acetiltransferazei codificată de *factorul R* plasmidic al bacteriilor Gram-negative (*H. influenzae, E. coli, S. typhi, N. meningitidis, Enterobacter, Klebsiella*, etc.). Cloramfenicolul acetilat este inactiv ca antibiotic deoarece este incapabil să se fixeze pe subunitatea ribozomală 50S a celulei bacteriene, deci ineficient pentru a inhiba sinteza proteinelor bacteriene.

Indicaţii terapeutice

- *pe cale sistemică*:

⇨ febra tifoidă şi paratifoidă (antibiotic de elecţie)

⇨ infecţii germeni anaerobi *i.c.*

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

⇨ salmoneloza invazivă

⇨ meningite purulente şi abcese cerebrale severe (cauzate de *Haemophilus influenzae,* meningococ, pneumococ), ameninţătoare de viaţă, în care cloramfenicolul este alternativa terapeutică cu superioritate evidentă, fie ca monoterapie, fie ca terapie combinată cu peniciline. Eficacitatea cloramfenicolului este susţinută prin efectul bactericid asupra acestor germeni patogeni şi prin capacitatea de a traversa bariera hemato-encefalică, realizând concentraţii terapeutice în lichidul cefalo-rahidian (l.c.r.) şi la sediul infecţiei.

⇨ infecţii rickettsiale la bolnavi alergici sau cu contraindicaţii la tetracicline

- *pe cale topică* ⇨ infecţii oftalmice, auriculare, dermice (conjunctivite, keratite, blefarite, otite, eczeme etc.).

Cloramfenicolul se indică exclusiv pe baza antibiogramei care atestă că este antibioticul cel mai activ asupra agentului etiologic al infecţiei bacteriene, pentru care nu există alternativă terapeutică cu eficacitate antimicrobiană similară şi toleranţă superioară.

De asemenea, cloramfenicolul se indică exclusiv la pacienţii pentru care beneficiul terapeutic depăşeşte cu mult riscul reacţiilor adverse.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Reacţii adverse

1. ***Sindromul (sdr.) cenuşiu al nou-născutului (nn)***

("Gray Sdr.")

Tablou clinic: distensie abdominală, vărsături, cianoză progresivă, hipotermie, hipotensiune arterială (hTA), colaps vasomotor, deces.

Fiziopatologic, nou-născutul nu conjugă cloramfenicolul cu acidul glucuronic, ceea ce scade rata excreţiei renale a antibioticului; cloramfenicolul neconjugat se acumulează în concentraţii serice toxice (0.2-0.4 mM, la doze de 100 mg/kg/zi) care interferă fosforilarea oxidativă şi sinteza proteinelor mitocondriale din celulele umane.

2. ***Efecte toxice asupra sistemului hematopoietic***

⇨ ***Depresia hematopoiezei*** este reversibilă la întreruperea tratamentului, dependentă de doza de cloramfenicol administrată şi se manifestă prin ***pancitopenie*** (anemie, leucopenie, trombocitopenie).

⇨ ***Anemia aplastică idiosincrazică*** survine la pacienţi cu susceptibilitate genetică, are incidenţă rară, este independentă de doza de cloramfenicol administrată, este ireversibilă (continuă şi după oprirea tratamentului), are prognostic sever. Este incriminată acţiunea

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

toxică a restului nitrobenzenic asupra compartimentului de celule stem nediferenţiate, pluripotente, cu supresia consecutivă a liniei eritrocitare.

3. ***Dismicrobism, candidoze şi avitaminoză B***

Profilactic, se recomandă administrarea de antimicotice (nistatin), vitamine B, probiotice sau dietă iaurt.

Contraindicaţii

- tratarea infecţiilor uşoare-moderate
- administrarea în scop profilactic
- tratament cu doze mari, serii repetate, sau de durată mare
- antecedente personale patologice de boli hematologice ori antecedente heredo-colaterale de discrazii sanguine
- nou-născuţi
- gravide; femei care alăptează

Precauţii

Antibioterapia cu cloramfenicol impune controlul hematologic (hemoleucograma), de regulă la o săptămână de la iniţierea tratamentului, apoi la fiecare 3 zile dacă tratamentul continuă şi peste o săptămână. La primul semn de anemie/ leucopenie se opreşte tratamentul.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Produse şi forme farmaceutice

CLORAMFENICOL - caps 125 mg, 250 mg

CLORAMFENICOL HEMISUCCINAT - flac. inj. 1 g

BERLICETIN - compr. 250 mg

SIFICETINA - colir 0,4%

BETABIOPTAL - colir (+betametazonă)

ANTIBIOPTAL - colir (+neomicină)

SOLUTIE AURICULARĂ CU CLORAMFENICOL ŞI FLUOCINOLON

TRICOMICON ovule (cloramfenicol+ metronidazol + nistatină)

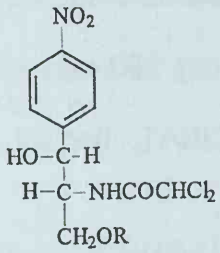
HUMACORT ung. (+ paromomicină + hidrocortizon)

- **Optimizarea unor proprietăţi biofarmaceutice: prodrug-uri ale cloramfenicolului**

Cloramfenicolul este o pulbere alb-gălbuie, cu gust foarte amar, greu hidrosolubilă.

- ***Optimizarea gustului amar*** se realizează prin formarea de esteri cu acizi graşi la grupa alcoolică primară, rezultând prodrug-uri (palmitat, stearat de cloramfenicol), care *in vivo*, sub acţiunea lipazelor, vor elibera cloramfenicolul – antibioticul activ.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



Aceste prodrug-uri cu gust amar mult diminuat sunt greu hidrosolubile şi se formulează ca suspensii sau emulsii de uz pediatric. De asemenea, aceste prodrug-uri au absorbţie mai lentă la administrare *p.o.* şi realizează concentraţii sanguine mai durabile de cloramfenicol.

În terapie se utilizează ***palmitatul de cloramfenicol***, la care R: $-CO-(CH_2)_{14}-CH_3$, produsul farmaceutic denumindu-se *CLORAMFENICOL PALMITAT - suspensie orală*, a cărei biodisponibilitate optimă este asigurată de starea amorfă a pulberii cu dimensiunea particulelor de 1-5 microni, sau de starea de cristale aciculare cu mărimea < 10 microni.

- ***Optimizarea solubilităţii în apă*** se realizează prin formarea de esteri hidrosolubili cu acizi dicarboxilici la grupa alcoolică primară, rezultând prodrug-ul hemisuccinat de cloramfenicol şi sodiu, care *in vivo*, sub acţiunea esterazelor plasmatice va elibera cloramfenicolul – antibioticul activ.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Prodrug-ul "Chloramphenicoli natrii succinas" are

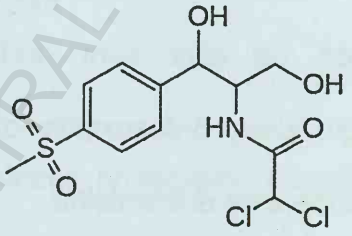
R : -CO-CH_2-CH_2-COONa, este o pulbere albă, higroscopică, care se solubilizează *ex temporae* (în apă distilată, ser fiziologic sau ser glucozat), numai în momentul utilizării parenterale sub formă de perfuzie. Hemisuccinatul de cloramfenicol nu se formulează în colire datorită absenţei esterazelor în lichidul lacrimal.

Produs farmaceutic:

CLORAMFENICOL HEMISUCCINAT DE SODIU

❒ TIAMFENICOL/ TIOFENICOL

THIAMPHENICOLUM/THIOPHENICOL (DCI)



Structural, se distinge de cloramfenicol prin substituirea grupei NO_2 ⇨ -SO_2-CH_3, ceea ce are următoarele consecinţe:

- absenţa reacţiei adverse de anemie aplastică
- menţinerea spectrului de activitate identic cu cel al cloramfenicolului, dar intensitatea acţiunii devine inferioară cloramfenicolului.

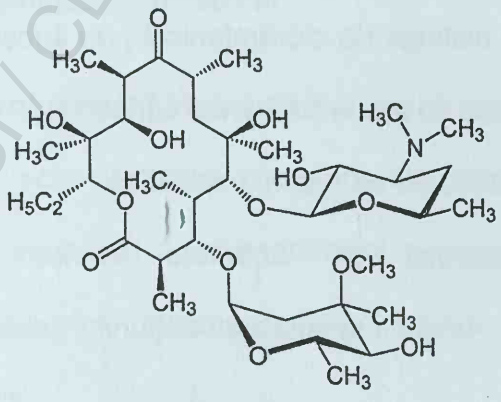
BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Se indică *p.o.* în doze de 1-1,5 g/zi, în special în infecţii ale căilor biliare.

II.5. ANTIBIOTICE MACROLIDE NEPOLIENICE

II.5.A. Consideraţii generale asupra clasei

Clasă descoperită de R.B. Woodward (1959) în mediul de cultură al genului *Streptomyces* şi denumită "macrolide" pe baza structurii de nucleu lactonic macrociclic (14-16 atomi) nesaturat polisubstituit, aglicon pe care sunt grefate prin legături beta-glicozidice resturi glucidice, 6-dezoxipiranozide, neutre sau bazice. Antibioticul cap de serie este eritromicina.



Eritromicina

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Spectru antimicrobian

- germeni Gram-pozitiv:
  - ✓ coci: pneumococ (*Streptococcus pneumoniae*)
  - ✓ bacili: *Listeria monocytogenes, Corynebacterium diphteriae, Bacillus anthracis*
- germeni Gram-negativ:
  - ✓ coci: *Neisseria spp. (N. gonorrhoeae, N. meningitidis*)
  - ✓ bacili: *Legionella pneumophila, Campylobacter* - specific sensibili la Macrolide
- anaerobi: *Bacteroides fragilis, Propionobacterium, Clostridium perfringens*
- genul *Mycoplasma, Chlamidia*

Mecanism de acţiune

- ➢ inhibitori selectivi ai sintezei proteinelor microbiene prin fixarea antibioticului la situsul P al subunităţii ribozomale 50S (prin interacţiuni hidrofobe) şi inhibarea translocării şi încorporării aminoacizilor în lanţul peptidic; au efect bacteriostatic (bactericid la concentraţii minime inhibitorii CMI mari)
- ➢ stimulează capacitatea fagocitară a neutrofilelor umane.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Rezistenţa microorganismelor la macrolide nepolienice

- naturală:
  - majoritatea bacililor Gram-negativ - *Enterobacteriaceae* (*Proteus, Shigella, Salmonella, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa*);
  - datorată impermeabilităţii antibioticelor prin porinele membranei celulei microbiene G-.
- dobândită, codificată cromozomial sau plasmidic, soldată cu denaturarea ARNr cu scăderea afinităţii de fixare a antibioticului la situsul ribosomal.

Este descrisă *rezistenţa încrucişată* a tulpinilor microbiene la reprezentanţi ai macrolidelor nepolienice, printr-un mecanism de transfer al unui factor plasmidic responsabil de codificarea metilazei adeninei ARNr, iar macrolidele polienice pierd afinitatea de fixare pe adenina metilată a ARNr bacterian.

II.5.B. Clasificare şi reprezentanţi terapeutici

II.5.B.1. *Macrolide nepolienice clasice*

ERITROMICINA şi promedicamentele sale (esteri, săruri)

- Esteri:-propionat de eritromicină
  -etilsuccinat de eritromicină

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- Săruri: -lactobionat de eritromicină

  -glucoheptonat de eritromicină

- Estolat (laurilsulfat de propionileritromicină)

II.5.B.2. ***Noile macrolide nepolienice***

- claritromicina
- roxitromicina
- diritromicina
- azitromicina
- oleandomicina
- troleandomicina (ciclamicina)
- spiramicina
- josamicina
- ketolide: telitromicina, cetromicina

II.5.B.1. ***Macrolide nepolienice clasice:***

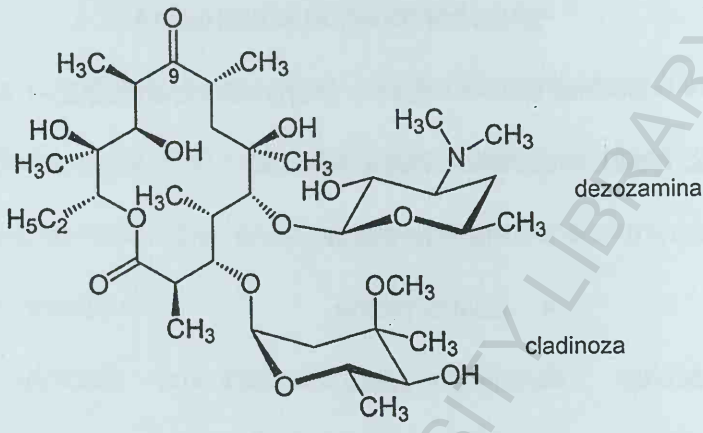
Eritromicina şi promedicamentele sale (esteri, săruri)

❒ **ERITROMICINA.** Erythromycinum (DCI)

Complex de antibiotice naturale izolate din mediul de cultură al *Streptomyces erythreus,* cea mai activă fiind eritromicina A (iloticina).

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Relaţii structură chimică – activitate antimicrobiană



Elemente structurale esenţiale activităţii antibiotice sunt:

- integritatea structurală a agliconului macrociclic lactonic – eritronolida;
- prezenţa restului glucidic bazic de dezozamină, grefat prin legătură beta-glicozidică pe aglicon;
- pe restul de dezozamină, gruparea dimetil-amino va permite obţinerea de săruri care sunt promedicamente hidrosolubile;
- la gruparea –OH din restul de dezozamină se pot obţine esteri care sunt prodrug-uri cu stabilitate crescută în mediu acid;
- gruparea carbonil C^9-C=O din aglicon este, de asemenea, implicată în interacţiunea cu ARNr bacterian.

Indicaţii terapeutice

⇨ infecţii cu germeni sensibili la pacienţi cu alergie sau cu intoleranţă la peniciline

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- antibiotic de elecţie în difterie (sterilizarea purtătorilor cronici de *Corynebacterium diphteriae*), tuse convulsivă (agent etiologic *Bordetella pertussis*)
- pneumonii atipice cauzate de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*
- "pneumonia legionarilor" (cauzată de *Legionella pneumophila*)
- enterocolite severe cauzate de *Campylobacter fetus jejuni*
- infecţii genitale cauzate de *Neisseria spp., Chlamydia trachomatis*
- infecţii respiratorii şi ORL, ale pielii şi ţesuturilor moi, cu germeni sensibili sau penicilino-rezistenţi
- acneea vulgaris
- infecţii cauzate de *Bartonella henselae*: angiomatoză bacilară la pacienţi imunocompromişi

Reacţii adverse: tulburări gastro-intestinale

Contraindicaţii: alergie, insuficienţă hepatică

Posologie

- *p.o.*: doza terapeutică uzuală 1,5-2 g/zi divizată în 4 prize, cu o jumătate de oră înainte de mese
- pe cale parenterală *i.m., i.v.,* la 6 ore interval sau sub formă de perfuzie din soluţii apoase sau ser glucozat (nu din ser fiziologic)
- *topic*: aplicaţii locale în acnee

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Eritromicina „bază" - dezavantaje

- *fizico-chimice*:
  - solubilitatea scăzută în apă, gust amar
  - stabilitate redusă în mediu acid;
- *microbiologice*: dezvoltarea rezistenţei tulpinilor microbiene
- *farmacocinetice:*
  - instabilitatea în sucul gastric: care este favorizată de configuraţia identică a funcţiei cetonice $^{9}C=O$ şi a C^{6}-OH din structura agliconului eritronolida, care permite ciclizarea intramoleculară la semicetal şi apoi spirocetal, inactive biologic
  - absorbţie redusă p.o., biodisponibilitatea *p.o.* mediocră şi variabilă între pacienţi
  - necesitatea administrării dozelor terapeutice la 6 ore interval
- *interacţiuni medicamentoase numeroase,* prin următoarele mecanisme:
  - inhibarea *CYP4503A4* şi implicit a metabolizării unor medicamente biotransformate pe această cale enzimatică, determinând consecutiv reacţii adverse cauzate de supradozarea acestor medicamente, ca:
    - antihistaminice H1 (astemizol, terfenadina),

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- glicozide cardiotonice ⇨ creşte cardiotoxicitatea cu riscul unei aritmii severe "torsada vârfurilor"
- ergotamine, teofilina

➥ legarea de proteinele plasmatice, cu deplasarea de pe proteinele plasmatice a altor medicamente administrate concomitent determinând supradozarea plasmatică şi creşterea riscului de reacţii adverse ale acestora (anticoagulante, disopiramida, midazolam)

➢ *farmacotoxicologice*: intoleranţa gastro-intestinală, datorată fixării eritromicinei de receptorii motilinei ⇨ diaree, dureri abdominale, greţuri, vărsături.

Soluţii de optimizare a proprietăţilor biofarmaceutice

a. ***Prodrug-uri ale eritromicinei***:

- esteri:- propionat de eritromicină - Erythromycini propionas
  - etilsuccinat - Erythromycini ethylsuccinas
- săruri: - lactobionat de eritromicină - Erythromycini lactobionas
  - glucoheptonat de eritromicină
- estolat (laurilsulfat de propionileritromicină): sarea cu acidul laurilsulfonic a esterului propionat de eritromicină

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Pe restul de dezozamină, gruparea dimetil-amino va permite obţinerea de săruri cu hidroxiacizi derivaţi de zaharuri (ca lactobionat, glucoheptonat), săruri care sunt promedicamente hidrosolubile, bine tolerate, destinate administrării ca soluţii injectabile.

La gruparea –OH din restul de dezozamină se pot obţine esteri (propionat, etilsuccinat), care sunt prodrug-uri cu stabilitate crescută în mediu gastric comparativ cu eritromicina, dar greu solubile în apă.

Ambele categorii de prodrug-uri refac *in vivo* eritromicina bază responsabilă de activitatea antibiotică.

Produse şi forme farmaceutice cu eritromicină şi prodrug-uri ale sale

- *p.o.*

ERITROMICINA – comp. 200/ 250 mg;

pulb. suspensie orală 250mg/5ml

ERITROMAGIS, ERITROPAR, ERIVITAL - comp. 200/ 250 mg

ERITROMICINA PROPIONIL - comp. 250 mg

ERYTHROCIN STEARAT - cp film. 500 mg

ILOSONE LIQUID (estolat) - susp. orală 250mg/5ml

- *pe cale injectabilă*

ERITROMICINA ETILSUCCINAT - pulb. suspensie inj.

ERITROMICINA LACTOBIONAT - pulb.inj. (+ anestezic local)

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

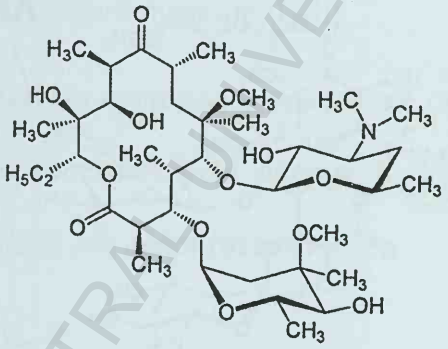
- *topic*

ZYNERIT – soluţie uz extern

ERYFLUID -sol. ext. 4%

II.5.B.2. *Noile macrolide nepolienice*

❒ **CLARITROMICINA**. Clarithromycinum (DCI)



Avantaje comparativ cu eritromicina:

✓ mai bine tolerată decât eritromicina

✓ în plus faţă de eritromicină, se indică în

⇨ infecţii cauzate de *Mycobacterium avium i.c.* la pacienţi aflaţi în stadii terminale ale SIDA

⇨ infecţii cauzate de *Campylobacter pylori (Helicobacter pylori)* – ulcer gastric

✓ doze terapeutice *p.o.* = 250-500 mg, administrate la 12 ore interval

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

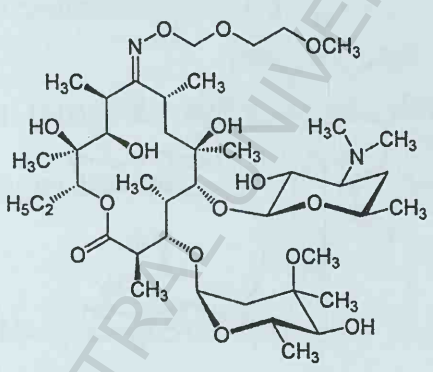
Produse şi forme farmaceutice

CLARITROMICINA, FROMILID, LEKOKLAR

- cp film 250 mg; 500 mg
- cp film retard 500 mg
- granule pt suspensie orală 125 mg/ 5 ml; 250 mg/ 5ml

KLACID – liof. sol. perf. 500 mg

❒ **ROXITROMICINA** . Roxithromycinum (DCI)



Posologie: *p.o.*, doza terapeutică= 300 mg/zi, la 12 ore interval, înainte de masă

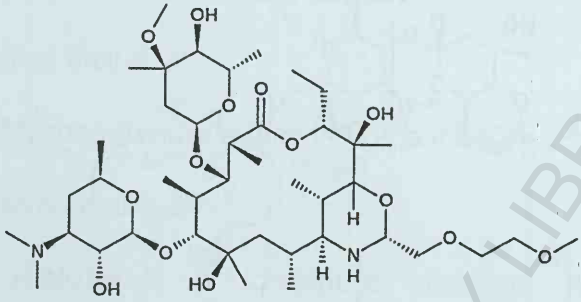
Produse şi forme farmaceutice

ROXOLIT, ROXAMED - compr film 150 mg

ROXITHROMYCIN - cp film 150 mg; 300 mg

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

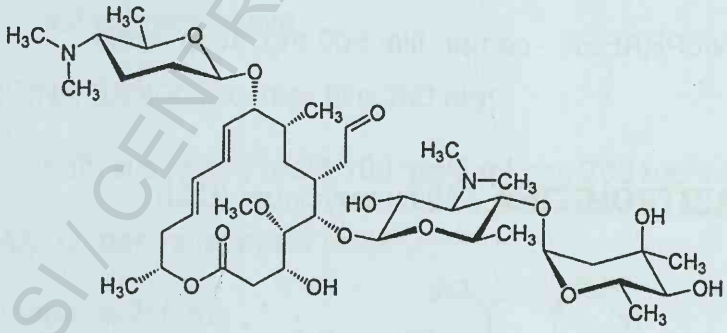
❒ **DIRITROMICINA.** Dirithromycinum (DCI)



DYNABAC - compr film 250 mg

❒ **SPIRAMICINA.** Spiramycinum (DCI)

Este bine tolerat de mucoase şi realizează concentraţii mari în spută, de aceea se recomandă în special în infecţii ale cavităţii bucale, infecţii dentare şi ale căilor respiratorii.



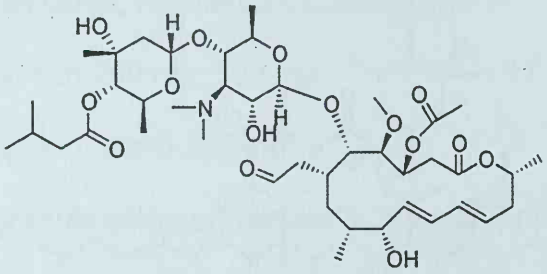
Dozele uzuale la adulţi: 6 - 9 mil U.I. pe zi, divizate în 2-3 prize.

Produse şi forme farmaceutice

ROWAMYCINE – compr film 3 mil U.I.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

❒ **JOSAMICINA.** Josamycinum (DCI)



Are efect bacteriostatic superior eritromicinei.

S-a descris rezistenţa tulpinilor microbiene încrucişată la josamicină cu alte macrolide nepolienice.

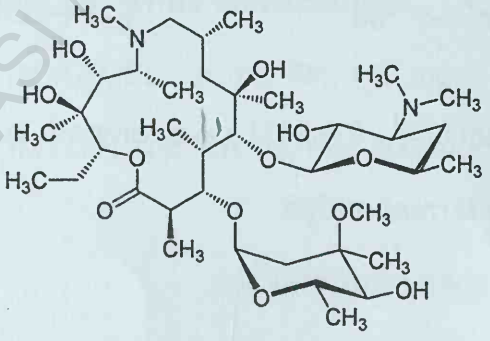
După administrare *p.o.* realizează o distribuţie tisulară rapidă şi concentraţii crescute în secreţii.

Doza terapeutică *p.o.* este 1-2 g/zi, înainte de mese

Produse şi forme farmaceutice

WILPRAFEN - compr. film 500 mg; susp. orală

❒ **AZITROMICINA .** Azithromycinum (DCI)



BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Azalidă cu următoarele avantaje comparativ cu eritromicina:

- spectru extins şi asupra bacililor Gram-negativi
- indicaţiile terapeutice includ şi:
  - ⇨ infecţii cu *Mycobacterium avium* la bolnavi SIDA
  - ⇨ difterie, tuse convulsivă
- farmacocinetic, realizează o distribuţie tisulară remarcabilă, concentraţii *i.c.* crescute (fagocite); eliminare lentă
- posologie: *p.o.*, doza terapeutică = 250 mg sau 500 mg /zi, priză unică/ zi x 3 zile

Produse şi forme farmaceutice

SUMAMED - capsule; compr. filmate 250 mg sau 500 mg

suspensie orală

liof sol perfuzabilă

AZITROMICINA SANDOZ compr film 250 mg;

pulb suspensie orală 100 mg/5 ml sau 200 mg/5 ml

ZITHROMAX- compr., suspensie orală

AZATRIL - capsule 250 mg ;

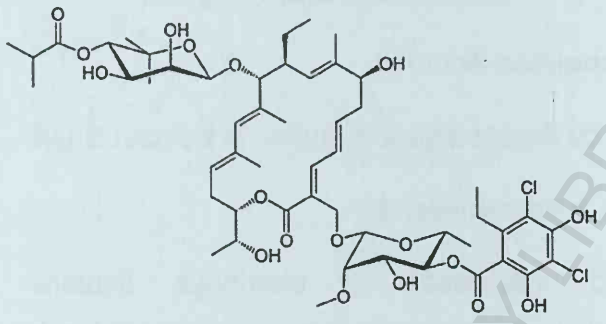
AZITROMICINA TERAPIA - compr filmate 250 mg; 500 mg; 600 mg

AZIBIOT - compr film 500 mg

ZMAX - gran elib prel pt susp orală

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

❒ **FIDAXOMICINA.** Fidaxomycinum (DCI)



Antibiotic izolat din mediul de cultură al actinomicetei *Dactylosporangium aurantiacum* subspecia *hamdenesis.* Este unul dintre cele mai scumpe antibiotice care a fost aprobat de FDA în luna mai 2011.

Spectrul antibacterian este **îngust** – limitat doar la *Clostridium difficile,* iar la administrare pe cale orală nu se absoarbe în circulaţia sistemică.

Studii clinice de fază III au comparat eficacitatea antiinfecţioasă şi profilul de reacţii adverse ale fidaxomicinei cu vancomicina, considerată ca tratament standard al colitei pseudomembranoase. Acestea au demonstrat că fidaxomicina se remarcă prin:

- efectul bactericid selectiv asupra eradicării bacteriei patogene *Clostridium difficile*, cu influenţă minimă asupra florei intestinale fiziologice;

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- eficacitate antiinfecţioasă şi toxicitate similare vancomicinei;
- capacitatea superioară de a preveni recurenţa infecţiilor cu *Clostridium difficile.*

Posologie:

➢ *p.o.*, doza de 200 mg, la interval de 12 ore, timp de 10 zile.

Produse şi forme farmaceutice

DIFICID, DIFICLIR – compr. 200 mg

❒ KETOLIDE : telitromicina, cetromicina

Ketolidele sunt analogi structurali ai eritromicinei - carbamaţi ai eritromicinei lipsiţi de restul glucidic de cladinoză, modulare structurală care conferă următoarele avantaje comparativ cu eritromicina:

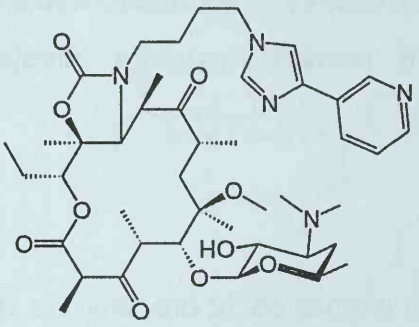
⇨ stabilitate gastrică crescută

⇨ interacţiuni medicamentoase reduse

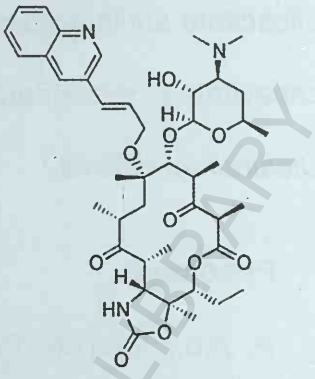
⇨ activitate crescută asupra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* şi *S. pneumoniae* rezistente la macrolidele clasice.

B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI
BIOLOGIE

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



Telitromicina



Cetromicina

➪ **TELITROMICINA** Telithromycinum (DCI)

Se administrează *p.o.*, doză unică de 2 compr./zi, înainte sau după masă.

Produse şi forme farmaceutice

KETEK - compr. filmate 400 mg telitromicină

➪ **CETROMICINA**. CETHROMYCINUM (DCI)

Cetromicina este un antibiotic din clasa ketolidelor, cu mecanism de acţiune similar telitromicinei, însă cu toleranţă superioară şi reacţii adverse digestive dependente de doză.

Spectru antimicrobian *in vitro* cuprinde bacterii Gram-pozitiv şi Gram-negativ, precum şi bacterii atipice.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Indicaţia terapeutică propusă aprobării FDA este de pneumonie bacteriană nosocomială, forme moderate, la pacienţi peste 18 ani.

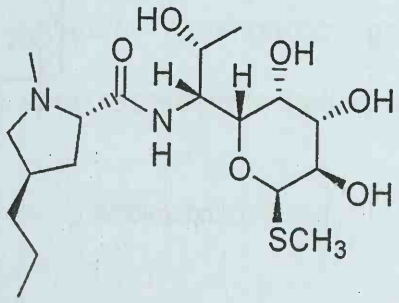
Doza recomandată *p.o.* este de *300 mg /zi, ca doză unică.*

Deşi există studii clinice care atestă eficacitatea comparabilă a cetromicinei cu claritromicina în tratarea infecţiilor respiratorii, FDA a impus noi studii clinice de eficacitate şi tolerabilitate pentru a aproba cetromicina pe piaţa medicamentelor.

II.6. LINCOSAMIDE (LINCOMICINE)

Clasă de antibiotice antibacteriene inhibitoare ale biosintezei proteice care cuprinde antibioticul natural LINCOMICINA (1962, izolat din mediul de cultură al *Streptomyces lincolnensis*) şi derivatul său de semisinteză CLINDAMICINA.

Lincomicina Lincomycinum (DCI)

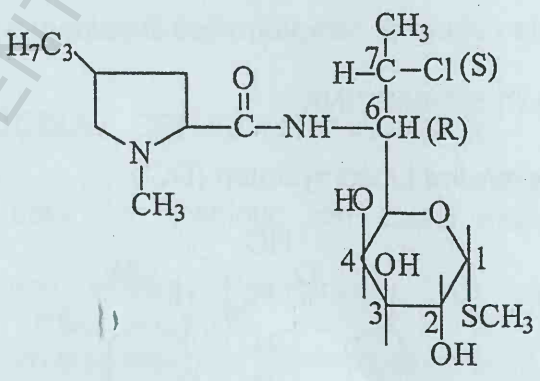


BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Clindamicina Clindamycinum (DCI)

Clindamicina este derivat clorurat al lincomicinei, care se obţine prin tratarea lincomicinei cu clorură de tionil, când substituirea H^7C-*H* (configuraţie *R)* conduce la H^7C-*Cl* (configuraţie *S)*.

Relaţii structură chimică – activitate antimicrobiană



Clindamicina

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Modularea structurală din clindamicină are drept consecinţe creşterea caracterului lipofil şi a biodisponibilităţii pe cale orală, comparativ cu lincomicina.

Elemente structurale esenţiale acţiunii antibiotice sunt:

- ✓ prezenţa nucleului prolină, substituit cu catene alchil scurte (metil, propil)
- ✓ restul de galacto-piranozidă, cuplat prin legătură amidică -CO-NH- cu restul de prolină
- ✓ gruparea hidroxil ^{4}C-OH din restul galactopiranozidă orientată în poziţie axială
- ✓ gruparea tiolică metilată ^{1}C-SCH_3 din restul galactopiranozidă.

Spectru antimicrobian şi asocieri antibiotice

La doze obişnuite, lincomicinele au efect bacteriostatic asupra:

- ✓ bacterii Gram-pozitiv (pneumococ, streptococ, stafilococ auriu)
- ✓ anaerobi patogeni (*Bacteroides fragilis*)

Sunt ineficace asupra următorilor germeni patogeni: enterococi, genul *Nocardia*, meningococ, gonococ, o parte din tulpinile de stafilococ auriu rezistente la meticilină.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Ca *asocieri antibiotice sinergice*, cu lărgirea spectrului antimicrobian, recomandate în infecţii mixte cauzate de germeni anaerobi şi aerobi Gram-negativ:

- clindamicina + metronidazol
- clindamicina + aminoglicozide (gentamicină).

Datorită unui antagonism competitiv (competiţie pentru acelaşi situs de fixare la ARNr bacterian), lincomicinele nu se vor asocia cu eritromicina, respectiv cu cloramfenicolul.

Indicaţii terapeutice

- medicaţia de primă alegere în infecţii grave cu anaerobi
- infecţii severe pulmonare, pelvine, abdominale
- septicemii cauzate de *Bacteroides fragilis*
- ca asociere sinergică cu gentamicina: infecţii osoase şi cutanate cauzate de coci G+, la bolnavi alergici la beta-lactamine

Clindamicina este totuşi privit ca un antibiotic de rezervă, datorită riscului de a determina colită pseudomembranoasă.

Reacţii adverse

- *colita pseudomembranoasă*, poate surveni atât la administrarea orală, cât şi la cea parenterală, după un interval de 1 până la 4-6 săptămâni de la iniţerea tratamentului. Colita pseudomembra-

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

noasă survine pe fondul disbiozei intestinale şi a suprainfecţiei cu *Clostridium difficile*. Tabloul clinic rezidă în:

- scaune diareice apoase, sanguinolente, frecvente, de trei sau mai multe ori pe zi, timp de mai multe zile;
- crampe abdominale şi disconfort abdominal;
- în cazurile severe, colonul se inflamează sau la nivelul mucoasei colonului se formează ulceraţii care pot sângera sau se pot suprainfecta, iar resturile necrozate dau aspectul unei membrane false;
- febră;
- greaţă; deshidratare; anorexie; scădere ponderală.

↳ diaree banală

↳ erupţii cutanate

Posologie: doza de 600-1200 mg/zi , fracţionată la 6 ore.

Produse şi forme farmaceutice

Lincomicina: LINCODAR - caps. 500 mg

Clindamicina

p.o.:

CLINDAMICINA CLORHIDRAT - caps 150, 300 mg

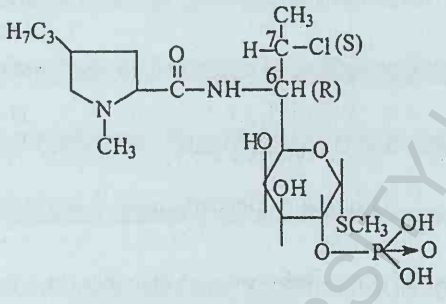
CLINDAMICINA PALMITAT (prodrug) (suspensie pediatrică)

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

DALACIN capsule 150 mg; 300 mg

parenteral, i.m.

CLINDAMICINA FOSFAT (prodrug) – liof sol inj



Fosfat de clindamicină

II.7. STREPTOGRAMINE / SINERGISTINE

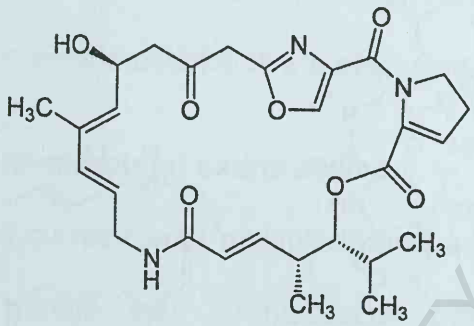
Clasificare şi reprezentanţi terapeutici

- *Naturale*, având următoare proprietăţi:
  - bactericide asupra coci Gram-pozitivi şi *Haemophilus sp.*
  - dezvoltarea rară a rezistenţei microbiene la antibiotice
  - toleranţa excelentă, inclusiv la copii.

Reprezentanţi terapeutici: ***pristinamicina***, ***virginamicina***

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

❒ **PRISTINAMICINA**



PYOSTACINE - compr. 500 mg; doza terapeutică la adult= 2-4 g/zi

❒ **VIRGINAMICINA**

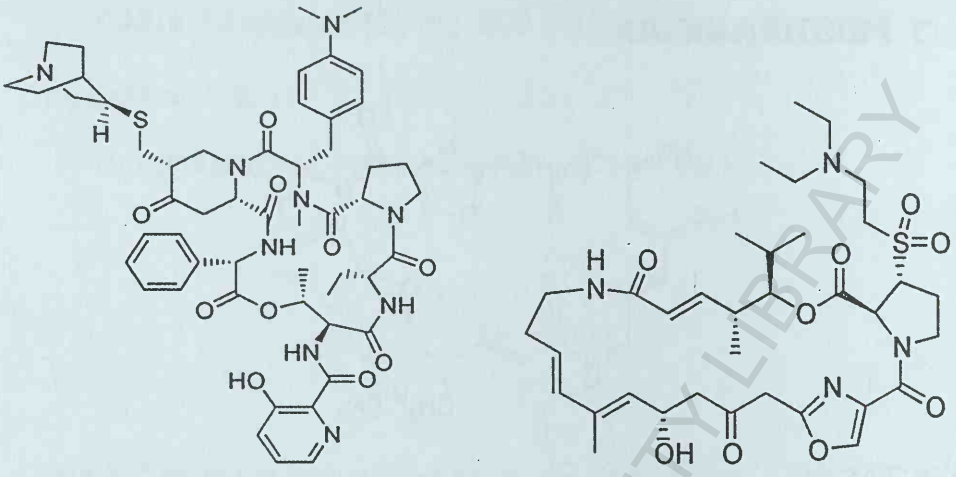
STAPHYLOMICINE- compr., suspenzie uz pediatric

○ *Derivati semisintetici ai pristinamicinei, hidrosolubili*

❒ **QUINUPRISTINA** - hexadepsipeptidă ciclică

❒ **DALFOPRISTINA** - macrolactonă

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



Quinupristina/ Dalfopristina = SYNERCID ®

Mecanism de acţiune

Quinupristina şi Dalfopristina formează o combinaţie antibiotică sinergică - SINERGISTINE - prin următorul mecanism de inhibiţie a sintezei proteinelor bacteriene:

Dalfopristina se fixează pe ribozomul bacterian şi inactivează situsul A (aminoacil) şi P (peptidil) al peptidiltransferazei, blocând elongaţia lanţului peptidic. Concomitent, dalfopristina induce modificări conformaţionale ale subunităţii ribozomale 50S cu creşterea afinităţii de legare a quinupristinei la ribozomi. În continuare, quinupristina interferă cu poziţionarea corectă a peptidil-ARNt la situsul P (peptidil) ⇨ detaşarea prematură a catenelor peptidice ⇨

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

catene polipeptidice trunchiate ⇨ inhibarea biosintezei polipeptidelor lungi; peptidele astfel sintetizate sunt nefuncţionale pentru celula bacteriană, iar combinaţia antibiotică are efect sinergic bactericid.

Spectru antimicrobian extins asupra:

- coci Gram-pozitivi cu rezistenţă multiplă la antibiotice (de ex., tulpini *Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus pyogenes* meticilino-rezistente, *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină)
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella spp.*
- *Chlamidia pneumoniae*
- *Haemophilus spp.*

Bacteriile dezvoltă rezistenţă microbiană redusă la streptogramine, precum şi rezistenţă de tip încrucişat la macrolide-lincosamide-streptogramine.

Indicaţii terapeutice

⇨ infecţii severe, cauzate de germeni Gram-pozitivi cu rezistenţă multiplă la antibiotice: infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi; osteomielite; bronho-pulmonare şi ale căilor respiratorii superioare; infecţii de corpi străini; endocardite; septicemii;

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

⇨ pneumonii atipice cauzate de: *Mycoplasma pneumoniae, Legionella spp., Chlamidia pneumoniae.*

Mod de administrare: perfuzie (în soluţie dextroză 5%)

Reacţii adverse

- locale: durere, tromboflebite, artralgii, mialgii
- sistemice: greaţă, vărsături, diaree, cefalee, prurit, rash

Produse şi forme farmaceutice

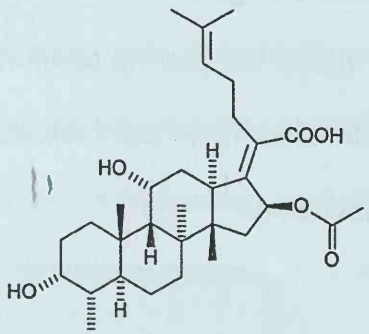
SYNERCID - pulbere liof. de uz perfuzabil

(150 mg mesilat de quinupristină + 350 mg mesilat de dalfopristină)

II.8. ANTIBIOTICE DIN CLASA FUSIDANINE

❒ ACIDUL FUSIDIC. ACIDUM FUSIDICUM (DCI)

Antibiotic cu structură steroidică, izolat din mediul de cultură al speciei de fungi *Acremonium fusidioides.*



BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Spectru antimicrobian

- ✓ bacterii Gram + : *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*
  Corynebacterium diphteriae,
- ✓ micobacterii;
- ✓ protozoare: *Plasmodium, Giardia lamblia*

Indicaţii terapeutice

- ➥ infecţii stafilococice severe, osteoarticulare şi ale ţesuturilor moi, cu germeni meticilino-rezistenţi şi producători de betalactamaze (± peniciline, eritromicina, clindamicina)
- ➥ endocardite cu bacil difteric
- ➥ alternativă a vancomicinei în tratamentul colitei pseudomembranoase cauzată de *Clostridium difficile*

Produse şi forme farmaceutice

FUCIDIN - cremă, ung 2%

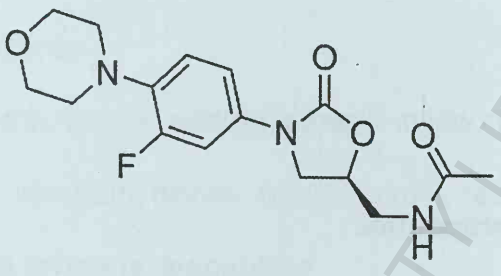
compr.film 250 mg

FUCIDIN H - cremă (+hidrocortizon)

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

II.9. ANTIBIOTICE DIN CLASA OXAZOLIDINONE

II.9.1. LINEZOLID LINEZOLIDUM (DCI)



(*S*)-*N*-({3-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)acetamida

Spectru antimicrobian

Antibiotic cu spectru larg, bacteriostatic foarte activ pe germeni G+: MRSA, pneumococi penicilino-rezistenţi, *Enterococcus faecalis* şi *E. faecium* vancomicino-rezistenţi; anaerobi - *Clostridium spp*. Are efect bactericid asupra unor tulpini de pneumococi, *B. fragilis* şi *Clostridium perfringens*.

Indicaţii terapeutice

- infecţii ale pielii şi tesutului conjunctiv
- pneumonii
- infecţii cu G+ rezistenţi

Reacţii adverse *frecvente* (10% cazuri)

- reacţii alergice (cutanate, în special la nivelul feţei şi gâtului)

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- tulburări de vedere (vedere înceţoşată, modificări de percepţie a culorilor, dificultate în sesizarea detaliilor, îngustarea câmpului vizual)
- digestive: diaree severă cu sânge şi/sau mucus (colită asociată tratamentului antibiotic), greaţă sau vărsături; senzaţie de gust metalic
- tulburări nervoase: convulsii sau crize comiţiale, agitaţie, confuzie, delir, rigiditate, tremor, necoordonare şi convulsii mai ales la tratament simultan cu antidepresive inhibitoare ale recaptării serotoninei
- infecţii fungice, mai ales vaginale sau orale (candidoză)
- cefalee
- modificări ale rezultatelor testelor de sânge, inclusiv ale celor care măsoară funcţia renală sau hepatică; anemie

Posologie

Doza uzuală *p.o.* la adult este de un comprimat (400-600 mg linezolid), de 2 ori pe zi (la fiecare 12 ore).

Produse şi forme farmaceutice

LINEZOLID - cp film 600 mg;

- sol perf 2 mg/ ml

ZYVOXID - cp film 400 mg; 600 mg;

sol perf 2 mg/ ml

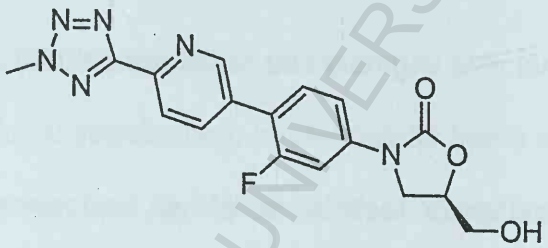
BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

gran susp orală 100 mg/ 5 ml

PNEUMOLID – sol perfuzabilă 2 mg/ml

II.9.2. TEDIZOLID TEDIZOLIDUM (DCI)

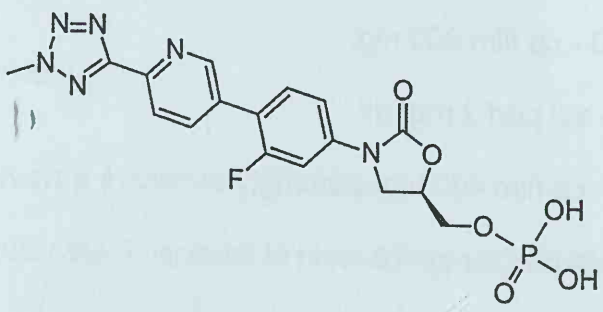
Tedizolid este un antibiotic oxazolidinic de generaţia a II-a, aprobat de FDA în iunie 2014.



Denumirea chimică:

(5*R*)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-il]fenil}-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Prodrug-ul esteric tedizolid fosfat este bioactivat sub acţiunea fosfatazelor plasmatice sau intestinale.



BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Antibioticul activ eliberat are efect bacteriostatic prin inhibarea sintezei proteinelor microbiene, în urma fixării pe subunitatea ribosomală 50S.

Spectru antimicrobian

Tedizolid este de 16 ori mai activ decât linezolid faţă de stafilococi şi enterococci, conform unor studii clinice de fază III.

Indicaţii terapeutice

- infecţii acute bacteriene ale pielii şi ţesuturilor moi, cauzate de *Staphylococcus aureus* (inclusiv MRSA), *Streptococcus species (S. pyogenes, S. agalactiae, S. anginosus)*, *Enterococcus faecalis*.

Posologie

Doza recomandată este de 200 mg/zi, ca doză unică, pe durata de 6 zile, fie administrată per os, fie parenteral *i.v.*, la pacienţi cu vârsta peste 18 ani.

Reacţii adverse

Cele mai frecvente: greaţă, vărsături, cefalee, diaree, ameţeli, tulburări hematologice, neuropatie periferică şi optică.

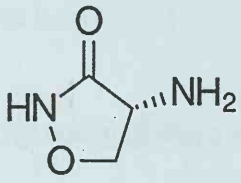
BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Produse şi forme farmaceutice

SIVEXTRO – compr. 200 mg

pulb liofil inj 200 mg

II.9.3. CICLOSERINA CYCLOSERINUM (DCI)



D-4-amino-3-izoxazolidinona

Mecanism de acţiune

Inhibă formarea peretelui bacterian, prin următorul mecanism: inactivează ireversibil alanin-racemaza şi privează celula microbiană de *D*-alanina necesară sintezei lanţurilor peptidice cross-linkate din peretele bacterian.

Indicaţii terapeutice

➥ tuberculostatic de rezervă (secundar), în asociere cu HIN

Posologie: p.o., doze 500 mg- 2g/zi

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Reacţii adverse: tulburări nervoase (somnolenţă, cefalee, ameţeli, depresie)

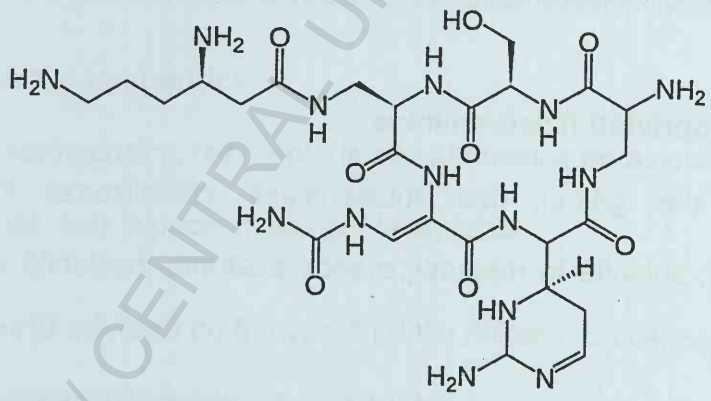
Produse şi forme farmaceutice

TEBEMICIN - compr 250 mg

CYCLOSERINE - caps. 250 mg

II.10. ANTIBIOTICE NECLASIFICATE

II.10.1. CAPREOMICINA CAPREOMYCINUM (DCI)



Indicaţii terapeutice: TBC, alături de alte tuberculostatice

Reacţii adverse: nefrotoxicitate, surditate, hipokaliemie, ameţeli, tinitus, hepatotoxicitate

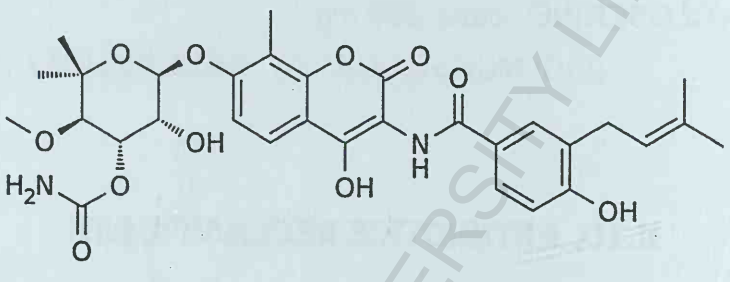
Contraindicaţii: insuficienţă renală (IR), insuficienţă hepatică (IH), tulburări auditive

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Produse şi forme farmaceutice

HELPOMYCIN (Unifarm, RO) - pulb sol inj i.m. profund, 1g

II.10.2. NOVOBIOCINA NOVOBIOCIN SODIUM (DCI)



Derivat de benzamido-8-metilcumarină: 4-hidroxi-3-[4-hidroxi-3-(3-metilbut-2-enil)benzamido]-8-metilcumarin-7-il-3-*O*-carbamoil-5,5-di-*C*-metil-α-L-lixofuranosida

Proprietăţi fizico-chimice

- pulbere slab gălbui, uşor fotosensibilă; cristalizează în 2 stări polimorfe; solubilă în metanol, etanol, acetonă; insolubilă în solvenţi mai polari;
- solubilitatea în apă este dependentă de pH: uşor solubilă în soluţii bazice (în care se degradează); precipită în soluţii acide
- se comportă ca diacid:
  - ✓ gruparea enol a restului cumarinic este acid tare (pKa=4.3)
  - ✓ gruparea fenol a restului benzamido este acid slab (pKa=9.1)

permiţând fomarea de:

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- săruri de sodiu şi calciu, utilizate în terapeutică;
- sarea de calciu (insolubilă în apă) - se prepară ca suspensii apoase orale;
- sarea disodică pierde activitatea antibiotică în prezenţa umidităţii.

Mecanism de acţiune, spectru antimicrobian

Este antibiotic bacteriostatic, prin inhibarea sintezei proteinelor şi acizilor nucleici bacterieni, asupra bacteriilor Gram-pozitiv.

Novobiocina este inactivă pe bacteriile Gram-negativ, datorită penetrării intracelulare scăzute.

Indicaţii terapeutice

- infecţii stafilococice, rezistente la alte antibiotice betalactamine şi sulfamide, sau la pacienţi alergici la acestea

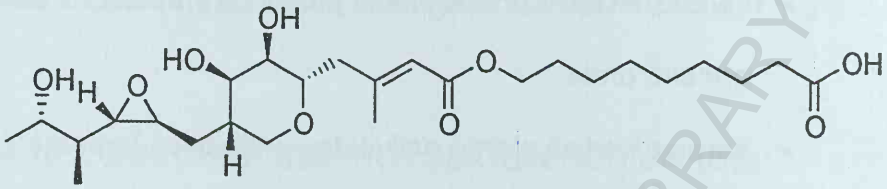
Reacţii adverse cu frecvenţă relativ ridicată: urticarie, rash alergic, hepatotoxicitate, discrazii sanguine.

Produse şi forme farmaceutice

Albamycin – pulb. sol. inj.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

II.10.3. MUPIROCIN MUPIROCINUM (DCI)



esterul acidului monic cu hidroxiacidul 9-hidroxinonanoic

Spectru antimicrobian

- ⇨ coci G+ şi G- (stafilococi, streptococi, *Neisseria spp.*)
- ⇨ *Haemophilus influenzae*

Cu excepţia *Haemophilus influenzae,* mupirocin este inactiv asupra bacililor G+ sau G-, enterococilor sau bacteriilor anaerobe, datorită incapacităţii antibioticului de a pătrunde în celula bacteriană pentru a se fixa pe ribozomii bacterieni.

Mecanism de acţiune

- interferă biosinteza ARN şi a proteinelor bacteriene

Indicaţii terapeutice

⇨ *exclusiv topic*: impetigo, eczeme, foliculite suprainfectate cu stafilococi şi streptococi beta-hemolitici

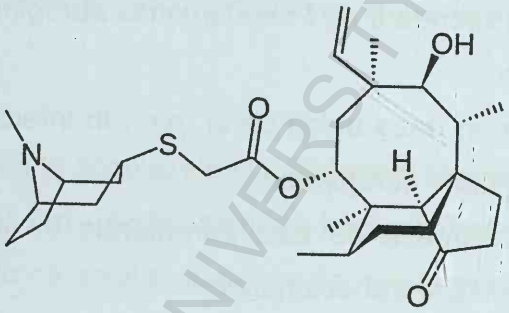
Pe cale sistemică, este hidrolizat rapid de esteraze la acidul monic, inactiv (incapabil să pătrundă în celula bacteriană).

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Produse şi forme farmaceutice

BACTROBAN - ung. 2% mupirocin în polietilenglicoli

II.10.4. RETAPAMULIN RETAPAMULINUM (DCI)



Indicaţii terapeutice

- tratamentul topic al impetigo

Produse şi forme farmaceutice

ALTARGO - ung 1%

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

II. 11. TESTE

1.Dibekacina este:

a. indicata *p.o.* in infectii ale tractului urinar cauzate de *Enterobacteriaceae*;
b. prodrug al streptomicinei cu ototoxicitate diminuata;
c. analog structural al kanamicinei B cu stabilitate crescuta fata de enzimele secretate de *Pseudomonas aeruginosa*.

2.Dibekacina:

a. se indica, in doza unica pe zi, *p.o.*, in infectii urinare cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*
b. se administreaza pe cale parenterala in infectii urinare severe cauzate de *Enterobacteriaceae*
c. este analog structural al streptomicinei cu ototoxicitate inferioara acesteia

3.Amikacina:

a. se indica in infectii nosocomiale cu bacili Gram-pozitivi aerobi, rezistenti la gentamicina
b. se administreaza *p.o.* in tratamentul infectiilor cu micobacterii atipice la pacienti SIDA
c. este rezistenta la enzimele bacteriene inactivatoare ale bacililor Gram-negativ

4.Amikacina se indica in

a. infectii nosocomiale cu bacili Gram-negativi, in doza unica pe zi, pe cale orala
b. infectii cu bacili Gram-negativi, tulpini rezistente la gentamicina si tobramicina

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

c. infectii cu micobacterii atipice la pacienti SIDA, sub forma de aerosoli

5.Tobramicina

a. este carbacefema indicata in infectii oftalmice cu germeni Gram-negativ aerobi
b. este antibiotic aminoglicozidic cu ototoxicitate superioara streptomicinei
c. este indicata in infectii cu *Ps. aeruginosa* la pacienti cu fibroza chistica

6.Tobramicina

a. este foarte rezistenta la acetilazele si fosfatazele bacteriene
b. se indica parenteral, *i.m.*, in septicemii cu bacterii Gram-negativ
c. nu se poate formula ca solutie oftalmica deoarece este degradata rapid de adenilazele lichidului lacrimal

7.Tobramicina:

a. se indica sub forma de unguent si suspensie oftalmica in infectii cu germeni Gram-pozitivi aerobi
b. se indica sub forma de aerosoli in pneumonii cauzate de *Streptococcus pneumoniae*
c. se indica in pneumonii cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*, sub forma de aerosoli, la pacienti cu fibroza chistica

8.Tobramicina

a. se indica sub forma de aerosoli in tratarea pneumoniilor cu bacil piocianic la bolnavi cu fibroza chistica
b. sub forma de suspensie oftalmica se indica in infectii oculare cauzate de stafilococi meticilino-rezistenti
c. este antibiotic aminoglicozidic cu aglicon streptidinic, analog streptomicinei

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

9.Streptomicina

a. are actiune asupra *Mycobacterium tuberculosis*
b. este oxacefema activa asupra bacililor Gram-negativ aerobi
c. este antibiotic aminoglicozidic cu aglicon beta-lactamic

10.Streptomicina sulfat

a. se indica in infectii cu bacili Gram-negativ aerobi, ca suspensie injectabila
b. se asociaza cu HIN, pirazinamida si rifampicina in tratarea leishmaniozei
c. este intens ototoxica putand cauza surditate

11.Streptomicina

a. este indicata ca monoterapie in tratamentul tuberculozei
b. este principiul activ al produsului "Streptomicina sulfat", solutie de uz oral
c. este indicata in meningite cauzate de bacilli Gram negativ aerobi

12.Streptomicina

a. este antibiotic aminoglicozidic activ asupra stafilococilor meticilino-rezistenti
b. poate cauza surditate
c. se indica sub forma de suspensie orala in infectii cauzate de *Enterobacter spp.*

13.Gentamycini sulfas

a. se indica *p.o.* in tratamentul pielonefritelor cauzate de bacili Gram-negativ
b. la asociere cu corticosteroizi in preparate dermatologice creste potentialul alergizant
c. manifesta sinergism de actiune la asociere cu antibiotice beta-lactamice

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

14.Spectinomicina

a. se recomanda in doza unica *p.o.* in tratamentul infectiei gonococice, ca alternativa la ofloxacina
b. este antibiotic aminoglicozidic cu aglicon dezoxistreptaminic rezistent la acetilazele bacteriene
c. se indica in infectii necomplicate cu *Neisseria gonorrhoeae* la pacienti alergici la beta-lactamine

15.Cloramfenicolul se indica:

a. pe cale parenterala, in meningite purulente la femei in trimestrul II de sarcina
b. sub forma de aerosoli, ca derivat acetilat, in infectii virale respiratorii acute, pentru profilaxia pneumopatiilor
c. in febra tifoida si paratifoida ca antibiotic de elective

16. Hemisuccinatul de cloramfenicol:

a. este eficient in infectii oculare cu bacterii Gram-pozitive, sub forma de suspensie oftalmica
b. ca prodrug al cloramfenicolului este un ester hidrosolubil cu acid dicarboxilic
c. se recomanda ca suspensie apoasa in tratamentul sindromului cenusiu al nou-nascutului, fiind lipsit de gust amar

17. Reactiile adverse determinate de cloramfenicol sunt:

a. anemia aplastica idiosincrazica, reversibila si datorata restului nitrobenzenic
b. depresie medulara cu pancitopenie, ce impune monitorizarea hemoleucogramei
c. sindromul cenusiu la femeile insarcinate in trimestrul II

18. Activitatea antimicrobiana a cloramfenicolului :

a. creste prin acetilare la gruparea alcoolica primara

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

b. este utila in meningite purulente, severe, la pacienti cu discrazii sanguine
c. se exercita consecutiv actiunii esterazelor plasmatice asupra hemisuccinatului de cloramfenicol

19. Cloramfenicolul:
a. se poate administra ca ester acetilat mai usor excretat de organismul nou-nascutului
b. este contraindicat femeilor gravide si care alapteaza
c. se indica in profilaxia meningitelor cauzate de *Streptococcus pneumoniae*

20. Eritromicina:
a. este bioactivata de secretia clorhidropeptica la spirocetal
b. sub forma de lactobionat devine activa asupra germenilor din familia *Enterobacteriaceae*
c. activeaza receptorii motilinei, contribuind la intoleranta sa gastro-intestinala

21. Eritromicina:
a. sub forma de lactobionat, se administreaza ca suspensie apoasa injectabila
b. este antibioticul de electie in infectii cu *Klebsiella pneumoniae*
c. este antibiotic din clasa macrolide nepolienice, de prima alegere in infectii cu *Corynebacterium diphteriae*

22. Propionatul de eritromicina:
a. se indica pe cale orala, sub forma de suspensie apoasa, in infectii cauzate de *Escherichia coli*
b. este un ester al eritromicinei stabil la aciditatea gastrica
c. este un carbamat al eritromicinei foarte activ pe tulpini de stafilococ rezistente

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

23.Telitromicina este

a. ester al eritromicinei cu stabilitate gastrica crescuta, fiind lipsit de desozamina
b. carbamat al eritromicinei foarte activ pe tulpini de coci Gram pozitivi rezistente la aceasta
c. azalida recomandata pe cale *i.v.* in infectii cu *Mycobacterium avium* la pacienti seropozitivi

24.Claritromicina

a. este instabila la aciditatea gastrica datorita formarii unui spirocetal
b. este activa asupra *Helicobacter pylori*, fiind inclusa in schemele terapeutice ale ulcerului gastric
c. este ansamicina indicata in infectii cu *Mycobacterium avium* la pacienti seropozitivi

25.Claritromicina

a. apartine clasei chimice a ketolidelor, ceea ce ii confera stabilitate gastrica crescuta
b. este carbamat al eritromicinei activ pe tulpini de *Streptococcus pneumoniae* rezistente la aceasta
c. se indica in infectii cu *Mycobacterium avium* la pacienti SIDA in stadii terminale

26.Tigeciclina:

a. este antibiotic cu nucleu tetracenic cu actiune semiretard, administrat *p.o.*
b. actioneaza ca inhibitor al proteinelor "tet" responsabile de rezistenta microbiana la solvocilina
c. se obtine prin grefarea restului glicilamido- in locul gruparii dimetilamino la C4 a nucleului tetracenic

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

27. Vibramicina este:
   a. tetraciclina de semisinteza de tip baza Mannich, administrata pe cale orala
   b. tetraciclina de semisinteza, administrata pe cale orala, cu semiviata biologica superioara oxitetraciclinei
   c. glicilciclina care se administreaza sub forma de comprimate retard

28. Minociclina:
   a. se caraterizeaza prin prezenta a doua grupari dimetilamino- in pozitia 4 si 10 a nucleului tetracen
   b. este tetraciclina de semisinteza de uz parenteral
   c. este tetraciclina de semisinteza eficienta in infectiile respiratorii cu virusuri mari

29. Rolitetraciclina:
   a. este tetraciclina de semisinteza cu actiune retard, contraindicata la copii < 8 ani
   b. se obtine prin condensare de tip Mannich intre tetraciclina, formaldehida si o baza organica (pirolidina)
   c. se administreaza sub forma de preparate retard, ca suspensie apoasa injectabila, in infectii stafilococice severe

30. Clindamicina:
   a. este antibiotic din clasa ansamicine foarte activ pe *Mycobacterium tuberculosis*
   b. este antibiotic cu structura aminoglicozidica bactericid fata de bacili Gram-negativi
   c. se indica in infectii grave cu germeni patogeni anaerobi

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

31.Clindamicina:

a. se indica in infectii cu germeni anaerobi, in asociere cu cloramfenicolul hemisuccinat
b. se contraindica in asociere cu antibiotice aminoglicozide datorita cresterii ototoxicitatii
c. manifesta sinergism de actiune la asociere cu gentamicina

32.Clindamicina

a. este ansamicina de semisinteza indicata in infectii cu germeni anaerobi
b. se indica in tratamentul colitei pseudomembranoase
c. se administreaza sub forma de prodrug (fosfat) si saruri in infectii grave cauzate de *Bacteroides spp.*

33.Acidul fusidic:

a. se indica in tratamentul colitei pseudomembranoase cauzate de vancomicina
b. pe cale parenterala, este foarte eficient in tratarea endocarditelor cu bacil difteric
c. este activ in infectii osoase si ale tesuturilor moi cu stafilococ meticilino-rezistent

34.Acidul fusidic:

a. poate cauza ca reactive adversa colita pseudomembranoasa
b. determina alergie incrucisata cu Josamicina
c. se indica in infectii stafilococice severe cu tulpini meticilino-rezistente

35.Mupirocin se indica:

a. pe cale parenterala in infectii cauzate de coci Gram-pozitivi si Gram-negativi
b. exclusiv topic in foliculite suprainfectate cu stafilococi

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

c. in infectii cu streptococci, sub forma de aerosoli

36.Mupirocin:

a. se indica in infectii ale tractului urinar necomplicate la femei, cauzate de bacili Gram-negativi
b. se administreaza exclusiv topic in infectii dermatologice cu coci Gram-pozitivi si Gram-negativi
c. apartine clasei de antibiotice aminoglicozidice cu aglicon dezoxistreptaminic

37.Retapamulin

a. administrat parenteral determina colita pseudomembranoasa
b. se indica in doza unica pe zi, pe cale orala, in tratamentul impetigo
c. se indica sub forma de unguent in tratarea infectiilor pielii cu coci Gram-pozitivi

38.Linezolid:

a. este antibiotic aminoglicozidic cu aglicon dezoxistreptaminic, lipsit de nefrotoxicitate
b. se indica in infectii ale pielii si tesuturilor moi cauzate de bacili Gram-negativi
c. este bacteriostatic asupra germenilor Gram-pozitivi rezistenti

39.Linezolid se indica in:

a. infectii gonococice refractare la beta-lactamine
b. infectii ale pielii cu coci Gram-pozitivi rezistenti la beta-lactamine
c. tratamentul exclusiv topic al impetigo

40. Pristinamicina:

a. se indica pe cale parenterala, *i.v.,* in infectii cauzate de *Haemophilus influenzae*
b. are actiune bactericida asupra cocilor Gram-pozitiv mutirezistenti
c. este un antibiotic aminoglicozidic cu aglicon streptidinic

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

41. Virginamicina

a. apartine streptograminelor naturale, indicate in infectii cu germeni anaerobi
b. se indica *p.o.* in infectii cu coci Gram-pozitivi
c. se administreaza ca solutie perfuzabila in pneumonii atipice

42. Dalfopristina:

a. este streptogramina de semisinteza, hidrosolubila
b. se indica in pneumonii atitpice cauzate de *Legionella pneumophilla*, pe cale orala
c. este foarte eficienta in pneumonii atipice, sub forma de aerosoli

43.Produsul Synercid:

a. se indica in infectii grave cauzate de coci G+ multirezistenti, sub forma de comprimate
b. contine un amestec de antibiotice sinergice din clasa aminoglicozide
c. se indica pe cale perfuzabila in pneumonii atipice

44. Novobiocina

a. se indica in infectii cu bacilli Gram-negativ la pacienti alergici la cefalosporine
b. este eficace in infectii stafilococice refractare la sulfonamide
c. este foarte bine tolerata

45. Novobiocina

a. se indica in infectii respiratorii cu *Haemophilus influenzae*
b. cauzeaza frecvent tulburari hematologice si reactii alergice cutanate
c. induce ototoxicitate si nefrotoxicitate

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

46. Capreomicina

a. se indica *p.o.* in tratamentul infectiilor stafilococice refractare la alte antibiotic
b. este alternativa a streptomicinei pentru tratarea meningitei la pacienti hipoacuzici
c. este tuberculostatic indicat pe cale parenterala, *i.m.* profund

47. Cicloserina:

a. se indica in TBC, alaturi de alte tuberculostatice
b. este conditionata ca solutie perfuzabila
c. are avantajul ca este lipsita de reactii adverse nervoase

48. Quinuprisitina

a. manifesta antagonism de actiune antibiotica la asociere cu dalfopristina
b. se indica in monoterapia pneumoniilor atipice cauzate de *Mycoplasma sp.*
c. intra in compozitia produsului farmaceutic "Synercid"

49. Quinupristina

a. apartine clasei de antibiotice streptogramine naturale, administrata sub forma de comprimate
b. manifesta sinergism de actiune antibiotica cu daptomicina, asupra cocilor G+ multirezistenti
c. se indica in pneumonii atipice cauzate de *Chlamidia sp.*, sub forma produsului "Synercid"

50. Dalfoprisitina:

a. se indica in monoterapia infectiior grave cu coci G+ multirezistenti
b. manifesta sinergism de actiune antibiotica la asociere cu ceftobiprol
c. manifesta sinergism de actiune antibiotica cu quinupristina

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

51. Fidaxomicina:

a. se indica in tratamentul colitei pseudomembranoase, pe cale perfuzabila
b. poate determina reactii adverse similare vancomicinei
c. are eficacitate redusa in tratarea infectiilor recurente cu *Clostridium difficile*

52.Tedizolid:

a. este antibiotic oxazolidinic cu eficacitate superioara linezolidului asupra stafilococilor
b. se indica pe cale topica in infectii acute ale pielii si tesuturilor moi
c. apartine clasei chimice a ketolidelor

53. Fidaxomicina:

a. este eficace in preventia colitei pseudomembranoase recurente
b. are spectru antibacterian foarte larg
c. comparativ cu vancomicina, nu determina reactii adverse

54. Tedizolid:

a. este prodrug-ul esteric al linezolidului
b. este indicat in infectii stafilococice acute ale tesuturilor moi
c. este antibiotic aminoglicozidic cu aglicon dezoxistreptaminic

55. Cetromicina:

a. este antibiotic din clasa ketolidelor, similar structural cu tedizolid
b. pe cale perfuzabila, se indica in infectii respiratorii intraspitalicesti
c. este indicata *p.o.* in pneumonii bacteriene nosocomiale

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

II.12. Bibliografie selectivă

- Alam N, Nanayakkara PW. Time for a Randomized Controlled Trial to Investigate Optimal Time to Antibiotics for Patients With Sepsis. Crit Care Med. 2016 Apr;44(4):e236-e237
- Appropriate Tigecycline Use for Extensively Drug-Resistant De Pascale G, Antonelli M. Infections: The Standard Dose May Not Be Enough! Crit Care Med. 2015 43(11):e533-4
- Block J., Beale J. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 11th edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2011
- Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. Pharmacotherapy. 2015 Nov;35(11):1052-62
- Cao B, Qu JX, Yin YD, Eldere JV. Overview of antimicrobial options for Mycoplasma pneumoniae pneumonia: focus on macrolide resistance. Clin Respir J. 2015, 456-71
- Cattoir V. Mechanisms of Antibiotic Resistance. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
- Cristea Aurelia (sub redacția), Tratat de Farmacologie, Ed. Medicală, București, 2005
- De Pascale G, Antonelli M. Appropriate Tigecycline Use for Extensively Drug-Resistant Infections: The Standard Dose May Not Be Enough! Crit Care Med. 2015 Nov;43(11):e533-4
- Dobrescu D. Memomed 2016, editia 22, Editura Universitara, 2016
- Dowlati E, Dovico J, Unwin B. Skin Hyperpigmentation and Melanonychia From Chronic Doxycycline Use. Ann Pharmacother. 2015 Oct;49(10):1175-6
- Foye W.O., Lemke T.L., Williams D.A. Principles of Medicinal Chemistry. 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1995
- Geisler WM, Uniyal A, Lee JY, Lensing SY, Johnson S, Perry RC, Kadrnka CM, Kerndt PR. Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital Chlamydia trachomatis Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2512-21

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- Geisler WM, Uniyal A, Lee JY, Lensing SY, Johnson S, Perry RC, Kadrnka CM, Kerndt PR. Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital Chlamydia trachomatis Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2512-21.
- Gorbach S, Weiss K, Sears P; *et al.* (September 12–15, 2009). Safety of fidaxomicin versus vancomycin in treatment of Clostridium difficile infection. 49th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. San Francisco.
- Greenwood D. (editor) Antimicrobial Chemotherapy. 4th edition, Oxford University Press. 2000.
- Hardman J., Limbird L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. McGraw Hill, 2001
- Honeyman L, Ismail M, Nelson ML, Bhatia B, Bowser TE, Chen J, Mechiche R, Ohemeng K, Verma AK, Cannon EP, Macone A, Tanaka SK, Levy S. Structure-activity relationship of the aminomethylcyclines and the discovery of omadacycline. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Nov;59(11):7044-53.
- Hu X, Sun A, Zheng J, Zhang T, Qiu H, Gao S, Feng Y, Wu D. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. Efficacy observation of tigecycline in the treatment of 107 patients with infection due to granulocytopenia J Med Microbiol., 2015 Jul;36(7):583-6
- Int J Risk Saf Med. 2015;27 Suppl 1:S11-2.
- Jaimee G, Halami PM. Emerging resistance to aminoglycosides in lactic acid bacteria of food origin-an impending menace. Appl Microbiol Biotechnol. 2016 Feb;100(3):1137-51
- Jaimee G, Halami PM. Emerging resistance to aminoglycosides in lactic acid bacteria of food origin-an impending menace. Appl Microbiol Biotechnol. 2016 Feb;100(3):1137-51
- Johnson, Stuart (2009). "Recurrent Clostridium difficile infection: A review of risk factors, treatments, and outcomes". Journal of Infection 58 (6): 403–10
- Louie, Thomas J.; Miller, Mark A.; Mullane, Kathleen M.; Weiss, Karl; Lentnek, Arnold; Golan, Yoav; Gorbach, Sherwood; Sears, Pamela; Shue, Youe-Kong; Opt-80-003 Clinical Study, Group (2011). "Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection". New England Journal of Medicine 364 (5): 422–31.

SOUTH ASIAN CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- Mainous Arch, Pomeroy Claire. Management of Antimicrobials in Infectious Diseases. Impact of Antibiotic Resistance. Humana Press, 2001.
- Møller TS, Overgaard M, Nielsen SS, Bortolaia V, Sommer MO, Guardabassi L, Olsen JE. Relation between tetR and tetA expression in tetracycline resistant Escherichia coli. BMC Microbiol. 2016 Mar 12;16(1):39.
- Møller TS, Overgaard M, Nielsen SS, Bortolaia V, Sommer MO, Guardabassi L, Olsen JE. Relation between tetR and tetA expression in tetracycline resistant Escherichia coli. BMC Microbiol. 2016 Mar 12;16(1):39.
- Nicoloff H, Andersson DI. Indirect resistance to several classes of antibiotics in cocultures with resistant bacteria expressing antibiotic-modifying or -degrading enzymes. J Antimicrob Chemother. 2016 Jan;71(1):100-10
- Oniga O., Tiperciuc Brindusa. Antibiotice antibacteriene. Editura Medicala Universitara "Iuliu Hatieganu". Cluj Napoca 2003
- Poulakou G, Bassetti M, Tsiodras S. "Excess Mortality" and Colistin-Tigecycline for Extensively Drug-Resistant Acinetobacter baumannii Bacteremia. Crit Care Med. 2015 Oct;43(10):e470-1.
- Quinn TC, Gaydos CA. Treatment for Chlamydia Infection--Doxycycline versus Azithromycin. N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2573-5.
- Rodríguez CH1, Nastro M1, Vay C1, Famiglietti A. In vitro activity of minocycline alone or in combination in multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolates. J Med Microbiol. 2015 Oct;64(10):1196-200.
- Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. JAMA. 2015 Sep 1;314(9):926-39
- Scholar E., Pratt W. (editors) The Antimicrobial Drugs. 2nd edition. Oxford University Press. 2000.
- Shafuddin E, Mills GD, Holmes MD, Poole PJ, Mullins PR, Black PN. A double-blind, randomised, placebo-controlled study of roxithromycin and doxycycline combination, roxithromycin alone, or matching placebo for 12 weeks in adults with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. J Negat Results Biomed. 2015 Sep 7;14:15.
- Stevens VW, Thurm C, Schwab EM, Kronman MP, Gerber JS, Shah SS, Newland JG, Courter J, Parker S, Brogan TV, Hersh AL. Use of concomitant Antibiotics During Treatment for Clostridium difficile Infection (CDI)

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

in Pediatric Inpatients: An Observational Cohort Study. Infect Dis Ther. 2016; 857-73.

- Tomoda H. New Approaches to Drug Discovery for Combating MRSA. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2016;64(2):104-11.
- Topno R, Khan SA, Chowdhury P, Mahanta J. Pharmacodynamics of aminoglycosides and tetracycline derivatives against Japanese encephalitis virus. Asian Pac J Trop Med. 2016 Mar;9(3):241-6.
- Topno R, Khan SA, Chowdhury P, Mahanta J. Pharmacodynamics of aminoglycosides and tetracycline derivatives against Japanese encephalitis virus.
- Truong-Bolduc QC, Bolduc GR, Medeiros H, Vyas JM, Wang Y, Hooper DC. Role of the Tet38 Efflux Pump in Staphylococcus aureus Internalization and Survival in Epithelial Cells. Infect Immun. 2015 Nov;83(11):4362-72.
- Valentin Stroescu, Bazele Farmacologice ale Practicii Medicale. Ediția a-VII-a, Editura Medicală București 2001
- Wermuth C.G. The Pratice of Medicinal Chemistry. Academic Press, 1996
- Yakimova Y. Pharmacists' knowledge of the safety of antibiotics for systemic use. Int J Risk Saf Med. 2015;27 Suppl 1:S11-2.

***Agenda medicală 2015, Editura Medicală, București 2015

*** www.anm.ro

*** http://www.rxlist.com/

*** http://www.cnas.ro/page/lista-medicamente-2016.html

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

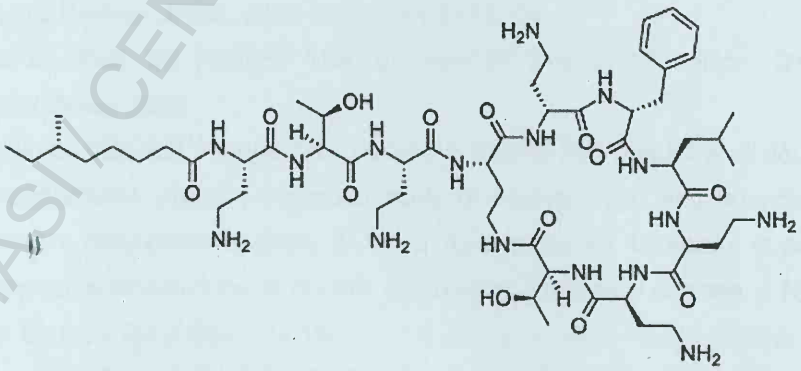
CAPITOLUL III

ANTIBIOTICE ANTIBACTERIENE CARE ALTEREAZA PERMEABILITATEA MEMBRANEI CELULARE

III.1. ANTIBIOTICE CU STRUCTURĂ POLIPEPTIDICĂ

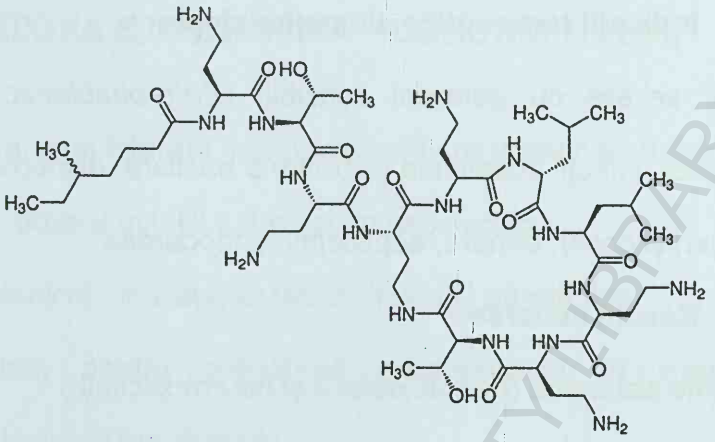
III.1.1. POLIMIXINELE B, E

Antibiotice care structural sunt un complex de polipeptide izolate din mediul de cultură al genului *Bacillus (B. polymyxa, B. colistinus, B. subtilis).*



Polimixina B

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



Polimixina E

Proprietăţi fizico-chimice ale polimixinelor

- pulberi galbene, gust amar, cu caracter bazic ce permite utilizarea ca săruri (sulfaţi, metansulfonat de sodiu - colistimetat sodic) care sunt mai bine tolerate.

Mecanism de acţiune, spectru antimicrobian

Structura amfipatică permite alterarea ireversibilă a permeabilităţii membranei citoplasmatice a bacililor Gram-negativ.

Polimixinele sunt antibiotice bactericide asupra bacililor G -: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Shigella, Salmonella, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa.*

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Indicaţii terapeutice ale polimixinelor

➢ infecţii severe cu germeni sensibili (*Enterobacteriaceae* şi bacil piocianic): infecţii intestinale (dizenteria bacilară, dispepsii colibacilare la sugari şi copii), urinare, septicemii, endocardite

Reacţii adverse:

➥ toxicitate sistemică (nefrotoxicitate şi neurotoxicitate)

Forme farmaceutice

- preparate topice: oftalmice, otice, dermatologice
- asocieri frecvente: polimixine + bacitracină + neomicină ± glucocorticoizi

❒ **POLIMIXINA B** POLYMYXINUM B (DCI)

În plus faţă de administrarea pe cale topică, polimixina B se indică *p.o.* pentru tratarea infecţiilor intestinale grave, de obicei asociată cu vitamine complexul B (pentru protejarea florei intestinale fiziologice).

Produse şi forme farmaceutice

UNGUENT OFTALMIC CU POLIMIXINĂ B SULFAT ŞI NEOMICINĂ SULFAT

OFTALMOTRIM - soluţie oftalmică şi unguent oftalmic

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

❒ **POLIMIXINA E, COLIMICINA** COLISTINUM (DCI)

Este mai bine tolerată, nu afectează flora intestinală fiziologică; se **indică** *p.o.* doze 2 mil. UI x 4 ori/zi, în asociere cu:

- ➥ cloramfenicol, în tratarea febrei tifoide şi paratifoide;
- ➥ sulfamide, pentru pregătirea preoperatorie în intervenţii chirurgicale pe tub digestiv.

Reacţii adverse

- o parestezie perioralã, ameţeli, tulburări neurologice, renale

Contraindicaţii: miastenia gravis

Produse şi forme farmaceutice

COLIMICIN - compr.

COLISTIN - flac pulb sol inj./ perf. 1 milion UI

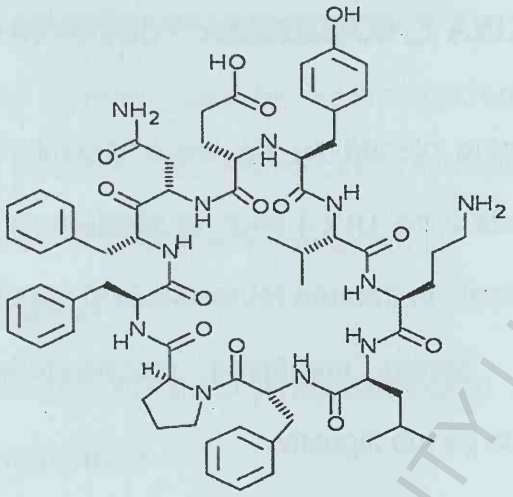
COLBIOCIN - colir

(colistin metansulfonat + tetraciclina+ cloramfenicol)

III.1.2. TIROTRICINA TIROTRICINUM (DCI)

Antibiotic polipeptidic natural activ exclusiv pe germeni Gram pozitivi (ineficace pe Gram-negativi).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



Indicaţii terapeutice

- monoterapie sau asocieri antibiotice în tratamentul local al infecţiilor pielii şi cavităţii bucale (aplicarea exclusiv pe mucoase intacte pentru limitarea absorbţiei sistemice)
- infecţii ale cavităţii orale şi faringiene (stomatite, gingivite şi amigdalite), ale căilor respiratorii superioare
- înaintea intervenţiilor chirurgicale din cavităţile orală si faringiană (amigdalectomii, extracţii dentare)

Reacţii adverse

- intranazal, se asociază cu pierderea mirosului;
- la absorbţie sistemică, survin
  - hipersensibilitate;
  - tulburări vestibulare

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- nefrotoxicitate

Contraindicaţii

✓ hipersensibilitate

✓ descuamare non-hemoragică a mucoasei orale sau leziuni extinse ale mucoasei bucale si faringiene

✓ copii sub 4 ani

Produse şi forme farmaceutice

TYROSUR gel

TRACHISAN compr de supt

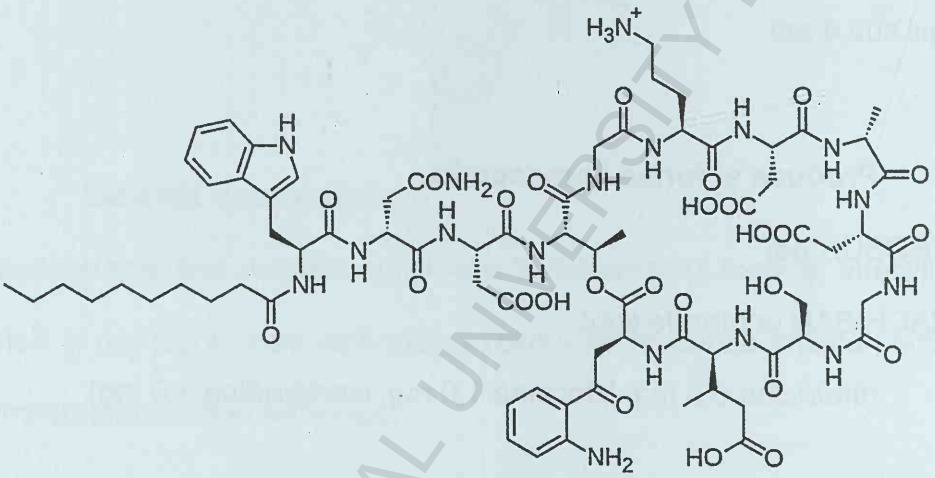
(tirotricina 0,5 mg, lidocaina 1,0 mg, clorhexidina 1,0 mg)

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

III.2. ANTIBIOTICE CU STRUCTURĂ LIPOPEPTIDICĂ

❒ DAPTOMICINA DAPTOMYCINUM (DCI)

Antibiotic lipopeptid ciclic natural, izolat din mediul de cultură al *Streptomyces roseosporus*, activ exclusiv pe bacteriile Gram pozitiv.



Mecanism de acţiune

Mecanismul de acţiune presupune legarea (în prezenţa ionilor de calciu) de membranele bacteriene ale celulelor aflate atât în fază de creştere, cât şi staţionară, producând depolarizarea şi ducând la o inhibare rapidă a sintezei proteinelor, ADN-ului şi ARN-ului. Acest mecanism determină moartea celulelor bacteriene.

BUJIASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Spectru antimicrobian

Daptomicina este activă exclusiv împotriva bacteriilor Gram pozitiv. În cazul infecţiilor mixte, în care sunt suspectate bacterii Gram negativ şi/sau anumite tipuri de bacterii anaerobe, daptomicina trebuie administrată concomitent cu un antibacterian adecvat.

Indicaţii terapeutice

- infecţii complicate alle pielii şi ţesuturilor moi cauzate de bacterii G+: *Staphylococcus aureus* (inclusiv MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, *Enterococcus faecalis* vancomicin-sensibil;
- endocardită infecţioasă datorată *Staphylococcus aureus;*
- bacteriemie cu *Staphylococcus aureus* atunci când este asociată cu endocardită infecţioasă sau cu infecţii complicate cutanate şi ale ţesuturilor moi.

Reacţii adverse

- ✓ reacţii de hipersensibilizare/ anafilaxie
- ✓ miopatie

În timpul tratamentului s-au semnalat creşteri ale valorilor creatin fosfokinazei plasmatice (CPK; izoenzima MM), asociate cu

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

dureri şi/sau slăbiciune musculară şi cazuri de miozită, mioglobinemie şi rabdomioliză.

- ✓ neuropatie periferică
- ✓ pneumonie eozinofilică

Pneumonia eozinofilică manifestată prin febră, dispnee cu insuficienţă respiratorie hipoxică şi infiltrate pulmonare difuze, se poate instala după mai mult de 2 săptămâni de tratament şi se remite la întreruperea daptomicinei şi la terapia cu steroizi iniţiată.

- ✓ insuficienţă renală

Insuficienţa renală severă poate să predispună ea însăşi, de asemenea, la creşteri ale concentraţiilor de daptomicină care pot mări riscul de dezvoltare a miopatiei. Se recomandă prudenţă la pacienţii care au deja un anumit grad de insuficienţă renală (clearance-ul creatininei <80 ml/min.) şi monitorizarea periodică a funcţiei renale.

Posologie

Daptomicina se administrează *i.v.* sau în perfuzie (în ser fiziologic) în doze de 4-6 mg/kg, o dată la fiecare 24 ore, timp de 7-14 zile sau până la vindecarea infecţiei.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Conservare

Pulberea liofilizată, de culoare galben deschis până la maroniu deschis, se păstrează la frigider (2°C – 8°C).

Produse şi forme farmaceutice

CUBICIN - pulb liof sol inj i.v., perf. (350 mg; 500 mg)

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

III.3. TESTE

1. Polimixina B:
   a. are actiune bactericida asupra germenilor Gram-pozitiv
   b. este foarte bine tolerata la administrare sistemica
   c. se indica in infectii oftalmice cauzate de bacili Gram-negativ
2. Polimixina B
   a. se asociaza in preparate parenterale cu negamicina si bacitracina
   b. are efect bactericid asupra stafilococului meticilino-rezistent
   c. este nefrotoxica si neurotoxica la administrare sistemica
3. Polimixina E
   a. se indica in infectii intestinale cu bacilli Gram-negativ la pacienti cu miastenia gravis
   b. efectul antimicrobian este antagonizat la asociere cu cloramfenicol
   c. se indica in infectii oculare cu bacilli Gram-negativ
4. Colistina
   a. este sinonim al polimixinei B
   b. se indica in asociere cu sulfonamide antimicrobiene pentru sterilizarea preoperatorie a tubului digestiv
   c. la asociere cu bacitracina, manifesta antagonism competitiv
5. Colistina
   a. se indica in febra tifoida, in asociere cu cloramfenicolul
   b. se indica in infectii streptococice la pacienti cu miastenia gravis
   c. are actiune bactericida asupra germenilor Gram-pozitiv
6. Daptomicina se indica in:
   a. infectii complicate ale pielii si tesuturilor moi cu coci Gram+ multirezistenti

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

b. *p.o.* in endocardite cu stafilococi meticilino-rezistenti
c. bacteriemie stafilococica la pacienti cu neuropatie periferica

7. Daptomicina
   a. se administreaza *p.*o. in infectii stafilococice cutanate
   b. poate cauza pneumonie eozinofilica
   c. se indica in endocardite stafilococice la pacienti cu miopatie
8. Daptomicina
   a. se indica pe cale parenterala in endocardite cu stafilococi meticilino-rezistenti
   b. este bactericida asupra bacililor Gram-negativ aerobi
   c. se indica *p.o.* in foliculite suprainfectate
9. Tirotricina
   a. se indica *p.o.* in infectii ntestinale cu germeni Gram-pozitiv
   b. se administreaza exclusiv pe cale topica
   c. la administrare parenterala cauzeaza nefrotoxicitate si tulburari vestibulare
10. Tirotricina
    a. este cefalosporina indicata in infectii ale pielii cu stafilococi meticilino-rezistenti
    b. este antibiotic lipopeptidic indicat in infectii ale cavitatii bucale, sub forma de gel
    c. se indica parenteral, exclusiv in infectii cu germeni Gram-pozitiv
11. Daptomicina
    a. este antibiotic cu structura polipeptidica bactericid pe Gram-negativi
    b. se indica in infectii cauzate de *Enterobacteriaceae*
    c. se indica in bacteriemii cu *Staphylococcus aureus*

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

III.4. Bibliografie selectivă

- Abraham T, Prenner EJ, Lewis RN, Mant CT, Keller S, Hodges RS, McElhaney RN. (2014) Structure-activity relationships of the antimicrobial peptide gramicidin S and its analogs: aqueous solubility, self-association, conformation, antimicrobial activity and interaction with model lipid membranes. Biochim Biophys Acta. 1838(5):1420-9.
- Alam N, Nanayakkara PW. Time for a Randomized Controlled Trial to Investigate Optimal Time to Antibiotics for Patients With Sepsis. Crit Care Med. 2016 Apr;44(4):e236-e237
- Block J., Beale J. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 11th edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2011
- Cai B, Cai Y, Liew YX, Chua NG, Teo JQ, Lim TP, Kurup A, Ee PL, Tan TT, Lee W, Kwa AL. (2016) The Clinical Efficacy of Polymyxin Monotherapy versus Non-validated Polymyxin Combination Therapy versus Validated Polymyxin Combination Therapy in Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacilli Infections. Antimicrob Agents Chemother. Apr 18
- Cattoir V. Mechanisms of Antibiotic Resistance. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
- Cheah SE, Li J, Tsuji BT, Forrest A, Bulitta JB, Nation RL. (2016) Colistin and polymyxin B dosage regimens against Acinetobacter baumannii: Differences in activity and the emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother. Apr 11. pii: AAC.02927-15
- Chen YH, Liu CY, Ko WC, Liao CH, Lu PL et al. (2014) Trends in the susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to nine antimicrobial agents, including ceftobiprole, nemonoxacin, and tyrothricin: results from the Tigecycline In Vitro Surveillance in Taiwan (TIST) study, 2006-2010. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 33(2):233-9
- Cristea Aurelia (sub redacția), Tratat de Farmacologie, Ed. Medicală, București, 2005

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- Davis SL, McKinnon PS, Hall LM (2007). "Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes.". Pharmacotherapy 27 (12): 1611–1618
- Dobrescu D. Memomed 2016, editia 22, Editura Universitara, 2016
- Foye W.O., Lemke T.L., Williams D.A. Principles of Medicinal Chemistry. 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1995.
- Fowler VG, Boucher HW, Corey GR (2006). "Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus". N Engl J Med 355 (7): 653–65.
- Greenwood D. (editor) Antimicrobial Chemotherapy. 4th edition, Oxford University Press. 2000.
- Hardman J., Limbird L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. McGraw Hill, 2001
- Harm S, Gabor F, Hartmann J. (2016) Low-dose polymyxin: an option for therapy of Gram-negative sepsis. Innate Immun. 17. pii: 1753425916639120.
- Henken S, Bohling J et al. (2010). "Efficacy Profiles of Daptomycin for Treatment of Invasive and Noninvasive Pulmonary Infections with Streptococcus pneumoniae". Antimicrob Agents Chemother 54 (2): 707–717.
- Kim JY, Jun JH, Kim SJ, Hwang KM, Choi SR, Han SD, Son MW, Park ES. (2015) Wound healing efficacy of a chitosan-based film-forming gel containing tyrothricin in various rat wound models. Arch Pharm Res. 38(2):229-38.
- Ly NS, Bulman ZP, Bulitta JB, Baron C, Rao GG, Holden PN, Li J, Sutton MD, Tsuji BT. (2016) Optimization of Polymyxin B in Combination with Doripenem To Combat Mutator Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. Apr 22;60(5):2870-80.
- Mainous Arch, Pomeroy Claire. Management of Antimicrobials in Infectious Diseases. Impact of Antibiotic Resistance. Humana Press, 2001.
- Martí-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, Gonzalez Garay AG, Martí-Amarista CE, Simancas-Racines D. (2016) A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. Cochrane Database Syst Rev., 19; 4, 257-261
- Menegucci TC, Albiero J, Migliorini LB, Alves JL, Viana GF, Mazucheli J, Carrara-Marroni FE, Cardoso CL, Tognim MC. (2016) Strategies for the

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

treatment of polymyxin B-resistant Acinetobacter baumannii infections. Int J Antimicrob Agents. Apr 5. pii: S0924-8579(16)30022-X

- Myint T, Evans ME, Burgess DR, Greenberg RN. (2016) Respiratory Muscle Paralysis Associated With Colistin, Polymyxin B, and Muscle Relaxants Drugs: A Case Report. J Investig Med High Impact Case Rep. Mar 14;4(1)
- Nicoloff H, Andersson DI. Indirect resistance to several classes of antibiotics in cocultures with resistant bacteria expressing antibiotic-modifying or -degrading enzymes. J Antimicrob Chemother. 2016 Jan;71(1):100-10
- Oniga O., Tiperciuc Brindusa. Antibiotice antibacteriene. Editura Medicala Universitara "Iuliu Hatieganu". Cluj Napoca 2003
- Pogliano J, Pogliano, N, Silverman, JA (2012). "Daptomycin-Mediated Reorganization of Membrane Architecture Causes Mislocalization of Essential Cell Division Proteins". Journal of Bacteriology 194 (17): 4494–4504.
- Richter C, Trojahn C, Hillmann K, Dobos G, Stroux A, Kottner J, Blume-Peytavi U. (2016) Reduction of Inflammatory and Noninflammatory Lesions with Topical Tyrothricin 0.1% in the Treatment of Mild to Severe Acne Papulopustulosa: A Randomized Controlled Clinical Trial. Skin Pharmacol Physiol. 29(1):1-8.
- Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, Levin AS, Carrilho CM, Tanita MT, Tuon FF, Cardoso DE, Lopes NT, Falci DR, Zavascki AP. (2016) Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. Antimicrob Agents Chemother. 25;60(4):2443-9.
- Scholar E., Pratt W. (editors) The Antimicrobial Drugs. 2nd edition. Oxford University Press. 2000.
- Shukla BS, Shelburne S, Reyes K, Kamboj M, Lewis JD, Rincon SL, Reyes J, Carvajal LP, Panesso D, Sifri CD, Zervos MJ, Pamer EG, Tran TT, Adachi J, Munita JM, Hasbun R, Arias CA. (2016) Influence of Minimum Inhibitory Concentration in Clinical Outcomes of Enterococcus faecium Bacteremia Treated With Daptomycin: Is it Time to Change the Breakpoint? Clin Infect Dis., 3, 5:145-156
- Stauss-Grabo M, Atiye S, Le T, Kretschmar M. (2014) Decade-long use of the antimicrobial peptide combination tyrothricin does not pose a major risk of acquired resistance with gram-positive bacteria and Candida spp. Pharmazie. 69(11):838-41.

BCU "SJ" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- Stevens VW, Thurm C, Schwab EM, Kronman MP, Gerber JS, Shah SS, Newland JG, Courter J, Parker S, Brogan TV, Hersh AL. Use of Concomitant Antibiotics During Treatment for Clostridium difficile Infection (CDI) in Pediatric Inpatients: An Observational Cohort Study. Infect Dis Ther. 2016 Mar 14
- Valentin Stroescu, Bazele Farmacologice ale Practicii Medicale. Ediția a-VII-a, Editura Medicală București 2001
- Vosloo JA, Stander MA, Leussa AN, Spathelf BM, Rautenbach M. (2013) Manipulation of the tyrothricin production profile of Bacillus aneurinolyticus. Microbiology. 159:2200-11
- Wigger-Alberti W, Stauss-Grabo M, Grigo K, Atiye S, Williams R, Korting HC. (2013) Efficacy of a tyrothricin-containing wound gel in an abrasive wound model for superficial wounds. Skin Pharmacol Physiol. 26(1):52-6.

*** Agenda medicală 2015, Editura Medicală, București 2015

*** www.anm.ro

*** http://www.rxlist.com/

*** http://www.cnas.ro/page/lista-medicamente-2016.html

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

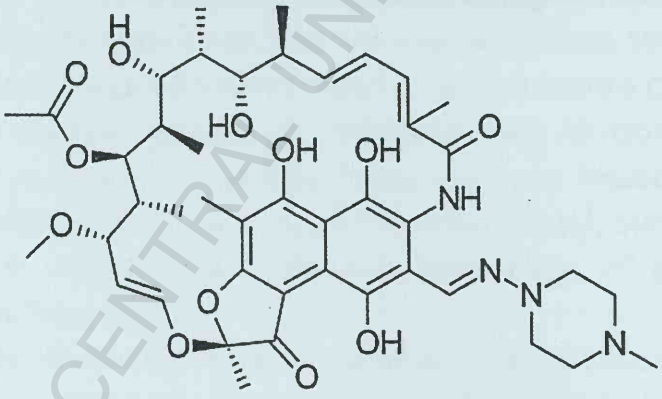
CAPITOLUL IV

ANTIBIOTICE ANTIBACTERIENE

INHIBITOARE ALE BIOSINTEZEI ACIZILOR NUCLEICI

ANSAMICINE / RIFAMICINE

IV.1. RIFAMPICINA RIFAMPICINUM (DCI)



3-[[(4-metil-1-piperazinil)imino]metil]rifamicin

Sinonim: Rifadin

Proprietăţi fizico-chimice

- pulbere cristalină roşie-portocalie, hidrosolubilă;
- stabilă în mediu acid

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Mecanism de acţiune

- blochează sinteza acizilor nucleici bacterieni prin inhibarea ARN-polimerazei ADN-dependente (Zn-metaloenzimă), având efect bactericid

Relaţii structură chimică – activitate antimicrobiană

Elemente structurale esenţiale acţiunii antibiotice sunt:

- nucleul naftalenic şi "ansa" - puntea hidrocarbonată, nesaturată, polisubstituită, care uneşte două poziţii neadiacente ale nucleului naftalenic. Aceste elemente interacţionează prin legături π–π cu aminoacizii aromatici din situsul catalitic al enzimei bacteriene ARN-polimeraza ADN-dependente
- grupările fenolice de pe nucleul naftalenic – trebuie să fie nesubstituite şi coplanare, pentru a forma complecşi cu Zn^{2+} din situsul activ al enzimei ARN-polimeraza ADN-dependente
- prezenţa grupărilor –OH la nivelul "ansei"/ punţii hidrocarbonate, care sunt implicate în formarea unor legături de hidrogen cu aminoacizii din situsul catalitic al enzimei bacteriene
- radicalul piperazinil-imino de pe nucleul naftalenic la C3 modulează permeabilitatea prin membrana bacteriană.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Spectru antimicrobian. Indicaţii terapeutice

⇨ *Mycobacterium tuberculosis* (bacil Koch) ⇨ tuberculostatic major în TBC cronică

⇨ sterilizarea purtătorilor nazali de *Staphylococcus aureus*

⇨ infecţii ale colonului şi micului bazin cauzate de *Bacillus fragilis* penicilino-rezistent

⇨ infecţii cauzate de *Haemophilus influenzae* ampicilino-rezistent

⇨ profilaxia infecţiilor meningococice

Reacţii adverse

- hepatotoxicitate
- colorează pielea, urina, materiile fecale, secreţiile biologice

Contraindicaţii: sarcină, nou-născuţi

Profil farmacocinetic:

⇨ absorbţie crescută *p.o.;* metaboliţi activi (dezacetil-rifampicina; 3-formil-rifamicina SV) care, împreună cu ciclul entero-hepatic, explică remanenţa efectului antibiotic

⇨ inductor enzimatic, cu diminuarea eficacităţii unor medicamente administrate concomitent (warfarina, contraceptive orale, atorvastatin, rosiglitazona, pioglitazona, claritromicina, caspofungin, voriconazol, lorazepam)

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Posologie:

- *p.o.*, înainte de masă cu 30 min. sau după masă la 2 h:
  - *TBC*: doza la adult 10 mg/kg/zi (în medie 600 mg/zi), într-o singură priză pe zi, înainte de masă; tratament discontinuu (bisăptămânal) 750 mg la greutate sub 60 kg şi 990 mg la peste 60 kg; durata tratamentului 6-12 luni. Dozele la copii între 7-15 ani 10 mg/kg/zi; sugar şi copil până în 7 ani 10-25 mg/kg/zi; nou-născut 10 mg/kg/zi;
  - *stafilococii şi alte infecţii grave cu germeni sensibili*: doza adult 20-30 mg/kg/zi în 2 prize
  - *gonoree*: doza la adult= 900 mg, doză unică pe zi
  - *profilaxia meningitelor cu meningococ şi purtători*: doza la adult câte 600 mg/12 ore; doza la copil 10 mg/kg/12 ore; doza la nou-născut 5 mg/kg/12 ore; durata tratamentului 2-3 zile

Produse şi forme farmaceutice

SINERDOL - caps 150 mg; 300 mg

SINERDOL ISO - caps (rifampicina 300 mg + izoniazida 150 mg)

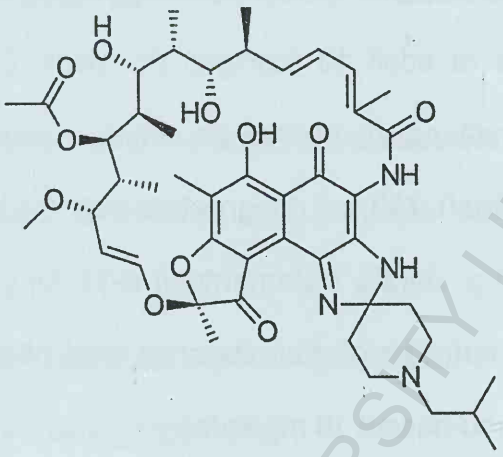
RIFAMATE - caps (300 mg rifampicina + 150 mg HIN /izoniazida)

RIFATER - comp.

(rifampicin 120 mg + HIN 50 mg + pirazinamida 300 mg)

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

IV.2. RIFABUTIN RIFABUTINUM (DCI)



Mecanismul de acţiune, spectrul antibacterian, profilul farmacocinetic, toxicologic – analoge rifampicinei.

Se indică în:

- TBC rezistentă la rifampicină
- profilactic şi curativ, în infecţii cu *Mycobacterium avium* la pacienţi SIDA

Produse şi forme farmaceutice

MYCOBUTIN - caps 150 mg

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

IV.3. RIFAXIMIN RIFAXIMINUM (DCI)

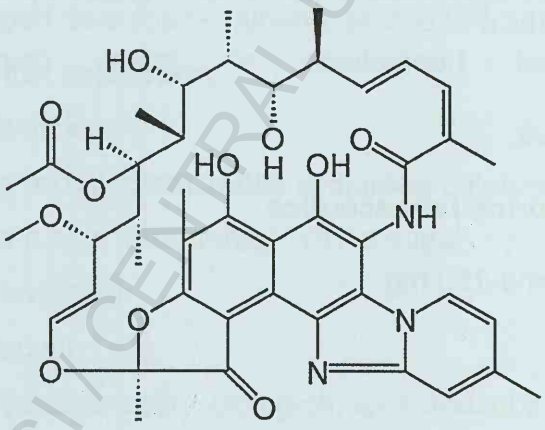
Derivat de semisinteză caracterizat prin proprietăţi fizico-chimice, mecanism de acţiune, spectru antibacterian, profil farmaco-toxicologic analoge rifampicinei.

Este indicat în special în tratamentul diareei călătorilor cauzată de tulpini neinvazive de *E. coli*, la pacienţi peste 12 ani.

Este contraindicat în sarcină.

Produse şi forme farmaceutice

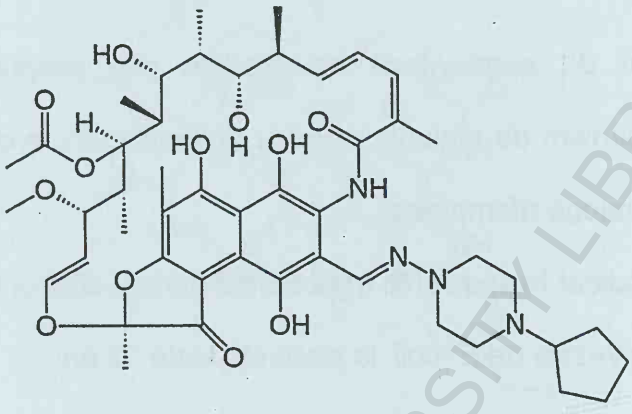
XIFAXAN - comp filmate 200 mg



Rifaximin

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

IV.4. RIFAPENTIN RIFAPENTINUM (DCI)



Derivat de semisinteză indicat în tratamentul TBC, asociat cu alte tuberculostatice. Colorează tegumentele şi secreţiile biologice. Manifestă potenţial hepatotoxic şi poate cauza colita pseudomembranoasă.

Produse şi forme farmaceutice

PRIFTIN - comp 150 mg

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

IV.5. TESTE

1. Rifampicina

a. este indicata in TBC la gravide
b. este principiul activ al produsului farmaceutic RIFATER
c. este rapid degradata de secretia clorhidropeptica

2. Produsul farmaceuitc "Sinerdol"

a. se indica in infectii ale colonului cu *Bacillus fragilis* penicilino-rezistent
b. se administreaza in perfuzie lenta
c. contine ca principiu activ streptomicina, tuberculostatic

3. Ansamicinele

a. se indica in tratamentul TBC la gravide
b. sunt pulberi de culoare galbena, stabile la aciditatea gastrica
c. au potential hepatotoxic

4. Rifaximin

a. se indica pe cale perfuzabila in diareea calatorilor
b. se indica *p.o.* in tratamentul TBC la sugari
c. are risc teratogen

5. Rifabutin

a. nu coloreaza secretiile biologice, spre deosebire de rifampicina
b. se indica pe cale parenterala, *i.m.* profund, in TBC rezistenta la rifampicina
c. are stabilitate in mediul gastric

6. Rifampicina

a. este inhibitor enzimatic potent
b. se indica in tratamentul infectiei cu *Mycobacterium tuberculosis*

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

c. se poate administra femeilor insarcinate pentru tratarea infectiilor respiratorii

7. Rifapentin

a. este ansamicina lipsita de potential hepatotoxic
b. se indica in tratarea TBC, pe cale perfuzabila
c. poate colora secretiile biologice in rosu la tratamente indelungate

8. Rifaximin

a. se indica in tratarea diareei calatorilor la pacienti >12 ani
b. nu induce malformatii congenitale la fat
c. este analog incolor al rifampicinei

9. Rifampicina

a. are potential hepatotoxic
b. este inhibitor enzimatic potent, crescand riscul de reactii adverse la anumite asocieri medicamentoase
c. este rapid bioinactivat prin metabolizare hepatica

10. Rifampicina se indica:

a. in infectii ale micului bazin cu *Bacillus fragilis*, la gravide
b. *p.o.* in tratarea TBC, in asociere cu HIN si pirazinamida
c. are biodisponibilitate p.o. scazuta prin degradarea intensa in mediul gastric

11.Sinerdol:

a. este o ansamicina de semisinteza, cu potential hepatotoxic
b. este tuberculostatic major, administrat pe cale parenterala, in asociere cu izoniazida
c. farmacocinetic, se remarca prin proprietatea de inhibitor enzimatic

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

IV.6. Bibliografie selectivă

- Aeshna Nigam, Khaled H. Almabruk, Anjali Saxena, Jongtae Yang, Udita Mukherjee, et al. Modification of Rifamycin Polyketide Backbone Leads to Improved Drug Activity against Rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis. J Biol Chem. 2014 July 25; 289(30): 21142–21152.
- Alam N, Nanayakkara PW. Time for a Randomized Controlled Trial to Investigate Optimal Time to Antibiotics for Patients With Sepsis. Crit Care Med. 2016 Apr;44(4):e236-e237
- Armand Van Deun, Kya J. M. Aung, et al. Rifampin Drug Resistance Tests for Tuberculosis: Challenging the Gold Standard. J Clin Microbiol. 2013 August; 51(8): 2633–2640
- Block J., Beale J. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 11th edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2011
- Cattoir V. Mechanisms of Antibiotic Resistance. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
- Cristea Aurelia (sub redacția), Tratat de Farmacologie, Ed. Medicală, București, 2005
- Daniel P. O'Brien, Anthony McDonald, Peter Callan, Mike Robson, N. Deborah Friedman, Andrew Hughes, Ian Holten, Aaron Walton, Eugene Athan. Successful Outcomes with Oral Fluoroquinolones Combined with Rifampicin in the Treatment of Mycobacterium ulcerans: An Observational Cohort Study. PLoS Negl Trop Dis. 2012 January; 6(1): e1473
- Dick Menzies, Andrea Benedetti, Anita Paydar, Ian Martin, Sarah Royce, Madhukar Pai, Andrew Vernon, Christian Lienhardt, William Burman. Effect of Duration and Intermittency of Rifampin on Tuberculosis Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med. 2009 September; 6(9): e1000146.
- Dobrescu D. Memomed 2016, editia 22, Editura Universitara, 2016
- Foye W.O., Lemke T.L., Williams D.A. Principles of Medicinal Chemistry. 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1995.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- Frymoyer A, Shugarts S, Browne M, Wu AHB, Frassetto L, Benet LZ. Effect of Single-dose Rifampin on the Pharmacokinetics of Warfarin in Healthy Volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2010; 88(4): 540–547
- Greenwood D. (editor) Antimicrobial Chemotherapy. 4th edition, Oxford University Press. 2000.
- Guy Thwaites, Cressida Auckland, Gavin Barlow, et al. Adjunctive rifampicin to reduce early mortality from Staphylococcus aureus bacteraemia (ARREST): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2012; 13: 241.
- Hardman J., Limbird L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. McGraw Hill, 2001
- Jamieson F. B., J. L. Guthrie, A. Neemuchwala, O. Lastovetska, R. G. Melano, C. Mehaffy. Profiling of rpoB Mutations and MICs for Rifampin and Rifabutin in Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol. 2014 June; 52(6): 2157–2162.
- Mainous Arch, Pomeroy Claire. Management of Antimicrobials in Infectious Diseases. Impact of Antibiotic Resistance. Humana Press, 2001.
- Nicoloff H, Andersson DI. Indirect resistance to several classes of antibiotics in cocultures with resistant bacteria expressing antibiotic-modifying or -degrading enzymes. J Antimicrob Chemother. 2016 Jan;71(1):100-10
- Oniga O., Tiperciuc Brindusa. Antibiotice antibacteriene. Editura Medicala Universitara "Iuliu Hatieganu". Cluj Napoca 2003
- Scholar E., Pratt W. (editors) The Antimicrobial Drugs. 2nd edition. Oxford University Press. 2000.
- Stevens VW, Thurm C, Schwab EM, Kronman MP, Gerber JS, Shah SS, Newland JG, Courter J, Parker S, Brogan TV, Hersh AL. Use of Concomitant Antibiotics During Treatment for Clostridium difficile Infection (CDI) in Pediatric Inpatients: An Observational Cohort Study. Infect Dis Ther. 2016 Mar 14
- Wermuth C.G. The Pratice of Medicinal Chemistry. Academic Press, 1996

***Agenda medicală 2015, Editura Medicală, București 2015

*** www.anm.ro

*** http://www.rxlist.com/

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL V

ANTIBIOTICE ANTIMICOTICE

- **Clasificare** după criteriul principal al mecanismului de acţiune asupra celulei fungice, respectiv criteriul secundar al clasei chimice:

V.1. Antibiotice antimicotice care inhibă biosinteza ergosterolului şi interferă funcţiile acestuia

Antibiotice macrolide polienice:

nistatina, natamicina, amfotericina B

V.2. Antibiotice antimicotice inhibitori ai sintezei peretelui celular fungic

Antibiotice lipopeptidice:

caspofungin, micafungin, anidulafungin

V.3. Antibiotice antimicotice care interferă funcţiile acizilor nucleici ai celulei fungice

Antibiotice cu structură spiro-benzofuranică:

griseofulvina

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

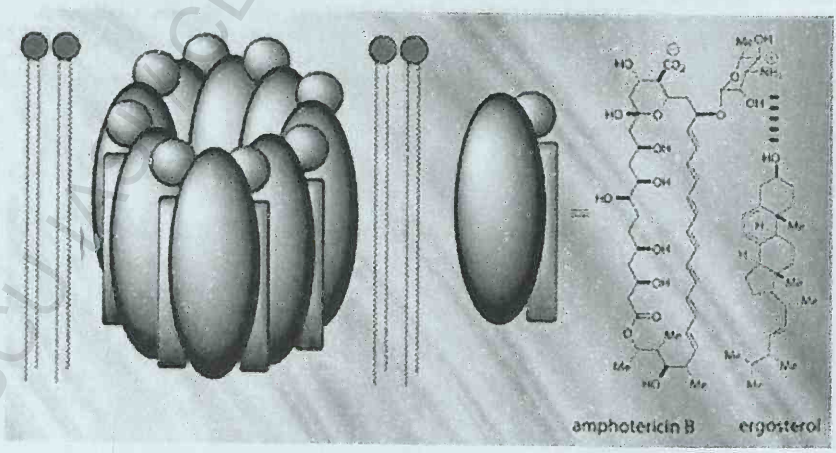
V.1. ANTIBIOTICE ANTIMICOTICE CARE INHIBA BIOSINTEZA SI FUNCTIILE ERGOSTEROLULUI

ANTIBIOTICE MACROLIDE POLIENICE

V.1.A. Consideraţii generale asupra clasei

❒ **Structura chimică**:

Macrolidele polienice au o structură liniară rigidă, formată dintr-un aglicon lactonic şi restul glucidic de micozamină. Agliconul lactonic prezintă partea hidrofilă hidroxilată şi partea hidrofobă a celor 3-7 duble legături conjugate aflate în poziţia "trans", ceea ce conferă moleculei un caracter amfifil şi permite fixarea antibioticului pe moleculele de ergosterol din structura membranei celului fungice.



BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

❒ **Mecanism de acţiune**

Antibioticele antifungice din clasa macrolidelor polienice se intercalează între moleculele de ergosterol şi se fixează pe ergosterolul din membrana celulei fungice, realizând pori transmembranari care cresc permeabilitatea membranară cu depleţia consecutivă a constituenţilor citoplasmatici esenţiali viabilităţii celulei fungice.

Selectivitatea relativ scăzută de fixare, atât pe ergosterolul fungic, cât şi pe colesterolul din membrana celulei umane, explică unele dintre reacţiile adverse ale acestor antibiotice.

❒ **Conservare**

Flacoane colorate, închise etanş, la temperaturi < 15^0C.

V.1.B. Reprezentanţi terapeutici:

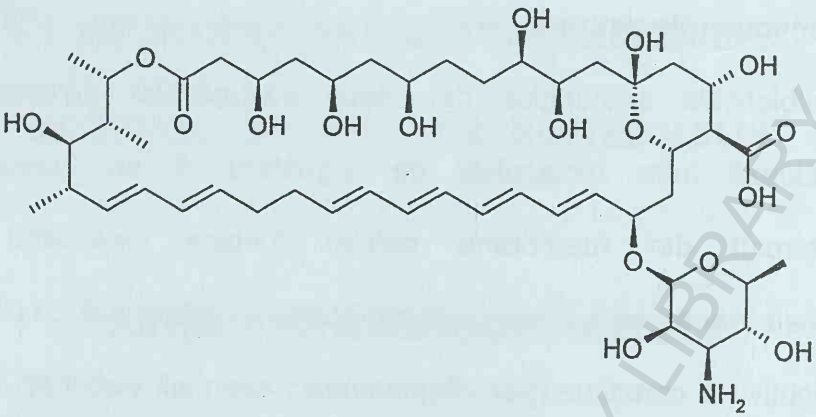
nistatina; natamicina; amfotericina B

❒ **NISTATIN.** NISTATYNUM (DCI)

Sinonim: *Stamicin*

Antibiotic natural izolat din cultura de *Streptomyces noursei*

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



- **Proprietăţi fizico-chimice**:
  - pulbere galbenă sau galben-cafenie, miros slab caracteristic (cereale), higroscopică; termolabilă, sensibilă la lumină şi umiditate
  - foarte greu solubilă în apă şi alcool, uşor solubilă în dimetilsulfoxid (DMSO), dimetilformamida (DMFA)

- **Spectru de activitate** - fungicid asupra:

  Candida sp., Aspergillus sp., Cryptococcus neoformans

  Activitatea antibiotică se exprimă în UI (*Saccharomyces cerevisiae*):

  1 mg este echivalent cu 3500 UI.

- **Indicaţii terapeutice:**

  Antimicotic cu acţiune exclusiv locală, indicat:

  ➥ *curativ*: candidoze locale (cutaneo-mucoase, orofaringiene, esofagiene, intestinale, vulvo-vaginale);

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

➥ profilaxia candidozelor la pacienţi imunodeprimaţi (post-chimioterapie antineoplazică, pacienţi infectaţi cu virusul HIV, afecţiuni imunologice, tratamente cu medicamente imunosupresive, bolnavi cu transplant de organe etc) şi la cei trataţi cu antibiotice spectru larg.

- **Reacţii adverse**: bine tolerat, chiar la tratamente îndelungate

- **Posologie**
  - *compr. uz oral*: 500.000-1mil. UI x 3-6 ori/zi, min. 7 zile sau cât durează antibioterapia
  - *suspensie uz oral*: 100.000 UI la 6 ore; badijonaj bucal şi se menţine cât mai mult timp
  - *creme, ung.*: 2 aplic./zi; încă 3 zile după dispariţia simptomelor locale
  - *pudre*: leziuni infectate şi supurative, aplicaţii de 2-3 ori/zi
  - *compr. vaginale, ovule*: 1/zi x 2 săpt.

- **Produse farmaceutice**:

  NISTATIN *compr. film.* 500.000 UI

  pulb pt suspensie orală 1,8%

  STAMICIN *compr. film.* 500.000 UI

  MYCOSTATIN *compr.* 500.000 UI

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

suspensie uz intern 100.000 UI/ml

ung., cremă 100.000 UI/g

Frecvent se asociază în acelaşi produs farmaceutic: *nistatina+ antibiotice antibacteriene+ metronidazol + glucocorticoizi,* cum ar fi în produsele farmaceutice:

TRICOMICON *compr. vaginale*

(+metronidazol + cloramfenicol)

MACMIROR COMPLEX *caps vagin moi*

cremă vaginală

(+nifuratel)

POLYGYNAX *caps vagin. moi*

(+neomicină +polimixină)

NIDOFLOR *ung.* (+neomicină + triamcinolon acetonid)

CERVUCID *ovule*

(+ cloramfenicol + metronidazol + hidrocortizon)

TERGYNAN *compr vagin*

(+ metronidazol + neomicină + prednisolon)

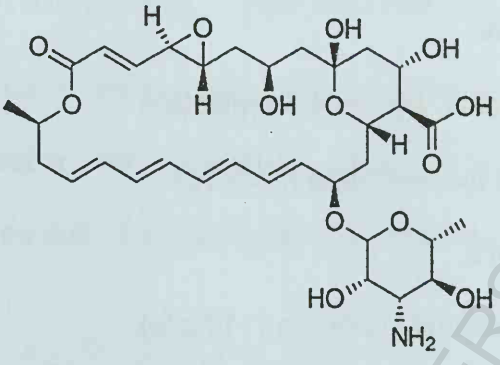
câte 1-2 cp /zi, 10 zile; în vulvovaginite, cervicite, eroziuni col uterin, postoperator în ginecologie

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

❒ **NATAMICINA.** NATAMYCINUM (DCI)

Antibiotic natural izolat din cultura de *Streptomyces natalensis.*

Sinonime: Pimafucin, Pimaricin.



Spectru de activitate

- ✓ fungi unicelulari: *Candida albicans*
- ✓ dermatofiţi: genurile *Epidermophyton, Tricophyton, Microsporum*
- ✓ mucegaiuri: genul *Aspergillus*
- ✓ protozoare: *Trichomonas vaginalis*

Indicaţii terapeutice

➥ antimicotic *exclusiv local* ➲ *candidoze locale*

- ➢ dermatomicoze ale pielii, unghiilor şi patului unghial; intertrigo, micoze interdigitale; iritaţia de scutec; vaginite candidozice; candidoze datorate antibioterapiei prelungite; stomatite candidozice; otomicoze; candidoza laringelui şi faringelui

BCUIAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Reacţii adverse

- bine tolerat
- ocazional, reacţii localizate sau digestive

Mod de administrare

- *crema* 1-3 aplicaţii locale/ zi; *loţiune* 4-6 aplicaţii/zi
- *ovule* 1 ovul/zi x 3-6 zile (se reia după menstre)
- *1 compr. oral* x 4/zi pentru:
  - ➥ *candidoza intestinală* (timp de 7-10 zile);
  - ➥ tratamentul *adjuvant celui topic*, în:
    - ✓ *candidoza unghiilor* (timp de 2-3 luni);
    - ✓ *candidoza extinsă a pielii* (încă o săptămână după dispariţia simptomelor clinice); natamicina se acumulează în concentraţii eficace terapeutic în ţesuturile keratinizate);
    - ✓ *vaginita candidozică rezistentă* (timp de 10-20 zile; asociat cu ovule).

Produse şi forme farmaceutice

PIMAFUCIN - *cremă 2%, loţiune*

ovule 100 mg

compr. enterosolubile 100 mg

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

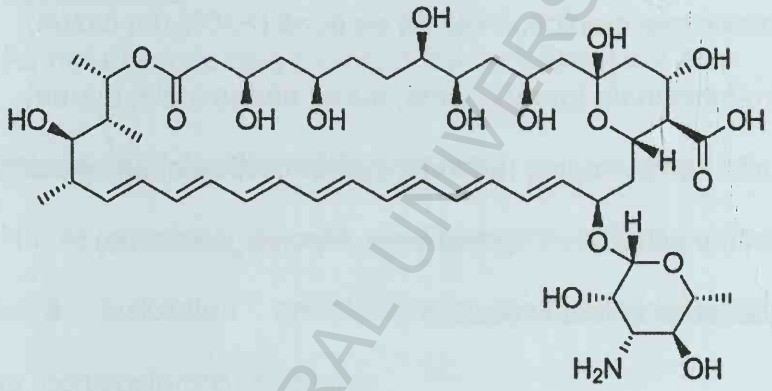
PIMAFUCORT - *loţiune, ung., cremă* (+hidrocortizon + neomicina)

NATACYN – *suspensie oftalmică*

❒ **AMFOTERICINA B**. AMPHOTERICINE B (DCI)

Antibiotic antimicotic produs de *Streptomyces nodosus*

Spectru de activitate larg, incluzând: *Candida spp., Blastomyces spp., Hystoplasma, Cryptococcus, Aspergillus*



Indicaţii terapeutice

Antimicotic de uz sistemic şi local indicat în:

- micoze diseminate, sistemice, oportuniste
- infecţii micotice sistemice grave.

Beneficiul terapeutic este evident în:

- meningita cu *Candida*
- aspergiloza invazivă
- histoplasmoza progresivă severă sau forma cavitară cronică

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- coccidioidomicoza diseminată sau meningeală
- meningita şi alte forme diseminate de criptococoză
- toate formele active de blastomicoză
- meningoencefalita cu *Naegleria gruberi.*

Reacţii adverse

Este un antibiotic antimicotic de rezervă, datorită indicelui terapeutic îngust şi riscului crescut de reacţii adverse:

- nefrotoxicitate cronică, limitantă de doză (>30% din cazuri)
- gastro-intestinale (greaţă/vomă, dureri abdominale, diaree)
- tulburări hematologice (anemie, trombocitopenie, agranulocitoză)
- tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie)
- tromboflebite la locul injectării

Complecşii lipidici ai amfotericinei – *amfotericina liposomală* - se remarcă prin creşterea solubilităţii, stabilităţii, absorbţiei, toleranţei, fiind considerată ca având cea mai scăzută toxicitate.

Posologie

Micoze sistemice

Tratamentul cu amfotericina B trebuie efectuat obligatoriu în spital. Se administrează pe cale parenterală, strict *i.v.*, ca perfuzii lente în glucoză, sub stricta supraveghere medicală, doza de 1-1,5

BCU IMSU / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

mg/kg/zi, min. 4-6 săptămâni. Flacoanele de perfuzie trebuie protejate de lumină. Amfotericina B nu se asociază în aceeaşi perfuzie cu alte substanţe medicamentoase sau cu electroliţi.

Este necesară supravegherea funcţiei renale (dozarea ureei şi a creatininei, săptămânal); afectarea rinichiului impune oprirea medicaţiei sau micşorarea dozei (în funcţie de situaţia clinică). De asemenea, se controlează formula sanguină şi echilibrul electrolitic.

Micoze locale

Administrare pe cale topică, doze de 100 mg x 2-4/zi

Interacţiuni cu alte medicamente

Nu se asociază cu alte medicamente nefrotoxice sau care potenţează toxicitatea amfotericinei: aminoglicozide, diuretice, digoxina, corticosteroizi, cisplatin.

Produse şi forme farmaceutice

AMFOTERICIN B - pulb sterilă liofilizată de uz perfuzabil (50 mg)

AMPHOTEC amfotericina B lipozomică - flac. pulb. inj 50 mg, 100 mg

ABELCET, AMBISOME - complex lipidic – conc. suspensie inj.

FUNGIZONE - flac uz parenteral; susp. orală; cremă, lotiune, ung.

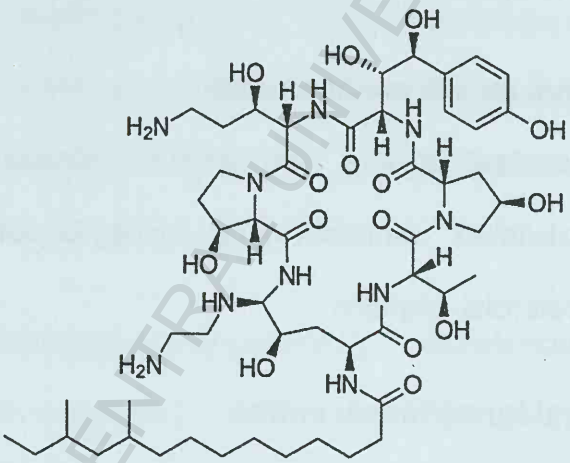
BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

V.2. ANTIBIOTICE ANTIMICOTICE INHIBITOARE ALE SINTEZEI PERETELUI CELULAR FUNGIC

ANTIBIOTICE LIPOPEPTIDICE:

caspofungin, micafungin, anidulafungin

V.2.1. **CASPOFUNGIN** CASPOFUNGINUM (DCI)



Indicaţii terapeutice

- candidemie şi abcese intra-abdominale, peritoneale şi pleurale cu *Candida spp.*;
- candidoze esofagiene

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- aspergiloze invazive la pacienţi refractari sau intoleranţi la alte antimicotice (amfotericină, itraconazol)

Reacţii adverse

- tromboflebite, iritaţii venoase;
- cauzate de eliberarea histaminei (rash, prurit, edem facial, anafilaxie)
- tulburări hepato-biliare (în special, la pacienţi trataţi concomitent cu ciclosporină)

Mod de administrare

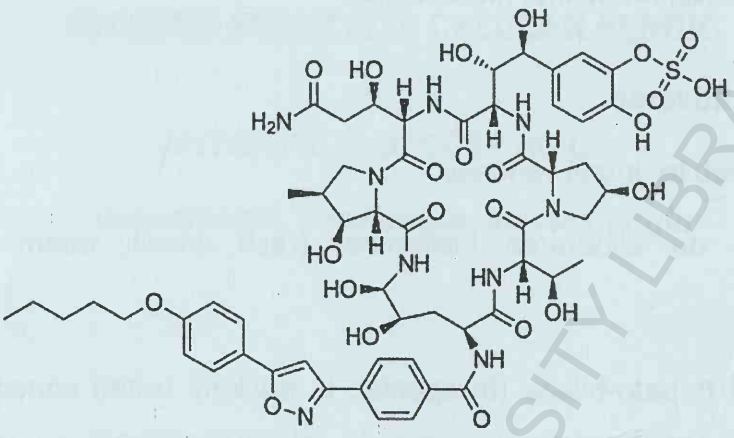
Pe cale perfuzabilă; soluţia perfuzabilă se prepară *ex temporae* prin dizolvare în ser fiziologic sau apă distilată; nu se asociază în perfuzie cu alte substanţe medicamentoase.

Produse şi forme farmaceutice

CANCIDAS - flac cu pulb liofilizată 50 mg, 70 mg

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

V.2.2. **MICAFUNGIN** MICAFUNGINUM (DCI)



Indicaţii terapeutice

- candidoză invazivă la pacienţi supuşi transplantului medular sau neutropenici: doze de 100 mg/zi, timp de 14 zile
- candidoză esofagiană: doze de 150 mg/zi

Reacţii adverse

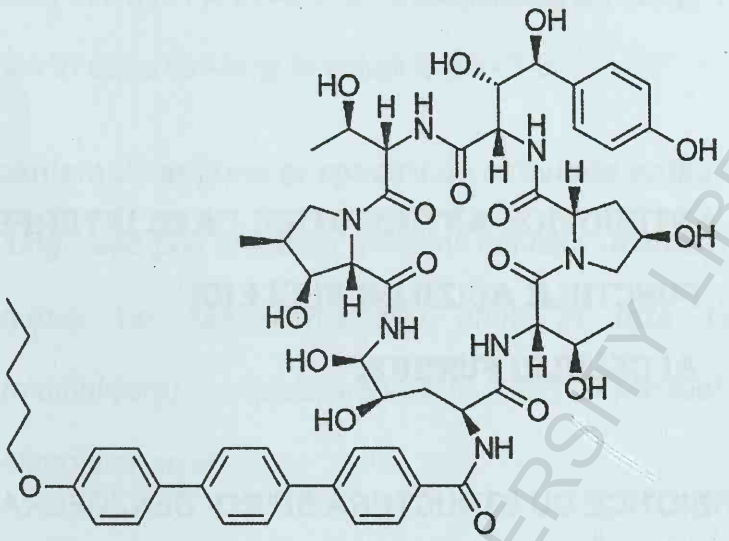
- hipersensibilizare (rash, prurit, edem, vasodilataţie)
- tromboflebite la locul injectării
- tulburări hematologice
- tulburări electrolitice
- hepatotoxicitate

Produse şi forme farmaceutice

MYCAMINE – pulb. liof. sol. perfuzabilă 50 mg; 100 mg

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

V.2.3. **ANIDULAFUNGIN** ANIDULAFUNGINUM (DCI)



Indicaţii terapeutice

- candidoză invazivă la pacienţi non-neutropenici
- candidemie
- candidoze intra-abdominale; peritoneale; candidoze esofagiene

Posologie

Pe cale perfuzabilă, doza de atac 200 mg/zi, iar doza de menţinere 100 mg/zi, timp de 14 zile.

Reacţii adverse

- hipersensibilizare (eritem facial, prurit, senzaţie caldură, urticarie)
- hipokaliemie
- hepatotoxicitate

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Produse şi forme farmaceutice

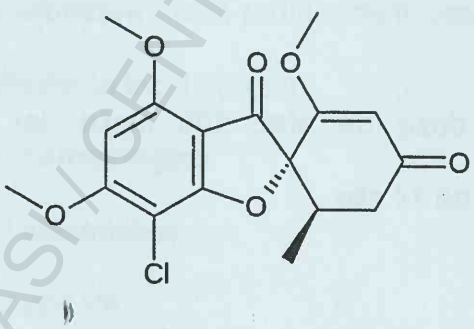
ECALTA – pulb sol perfuzabilă

V.3. ANTIBIOTICE ANTIMICOTICE CARE INTERFERA FUNCTIILE ACIZILOR NUCLEICI AI CELULEI FUNGICE

ANTIBIOTICE CU STRUCTURĂ SPIRO- BENZOFURANICĂ

GRISEOFULVINA. GRISEOFULVINUM (DCI)

Antibiotic natural produs de *Penicillium griseofulvum,* activ biologic fiind izomerul dextrogir.



Proprietăţi fizico-chimice

- pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, lipsită de miros şi de gust

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- practic insolubilă în apă, greu solubilă în etanol şi metanol; solubilă în DMFA şi DMSO, propilenglicol
- stabilă în stare solidă şi în soluţii la pH=3-8.

Mecanism de acţiune şi spectru de activitate antifungică

➢ *fungistatic* prin blocarea diviziunii celulare (mitoza), fiind activă numai pe *fungii-dermatofiţii aflaţi în faza de creştere (multiplicare): Epidermophyton sp., Trichophyton sp., Microsporum sp.*

Proprietăţi farmacocinetice

➢ antimicotic cu acţiune locală specifică, manifestată numai după administrare orală

➢ absorbţia *p.o.* creşte prin:
  - administrarea concomitentă cu alimente bogate în lipide
  - forma micronizată (5-10 μm), ultracristalină;

➢ keratofilie (acumulare în piele, unghii, păr); numai keratina nou sintetizată este rezistentă la infecţii micotice.

Posologie

✓ pe cale orală, sub formă de compr., doze de 500-1000 mg/zi la adult, fracţionat în 2-4 prize în tratamentul diferitelor forme de tinea

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

✓ durata tratamentului:

- 2-3 săptămâni în dermatofiţii necomplicate;
- 12 luni în onicomicoze

Reacţii adverse: în general, bine tolerată;

➥ au fost semnalate:

- tulburări gastro-intestinale (mai ales la începutul tratamentului - greţuri, vărsături, dureri abdominale, diaree)
- reacţii alergice (urticarie, prurit, fotosensibilizare)
- tulburări neurologice (cefalee, ameţeli, stare confuzională, diminuarea atenţiei).

Contraindicaţii

⇨ absolute: sarcină (teratogen)

⇨ lupus eritematos diseminat, alergii specifice, nefropatii grave

Interacţiuni medicamentoase

Este *inductor enzimatic potent*:

- scade efectul terapeutic al: anticoagulantelor, contraceptivelor orale, ciclosporinei, antiinflamatoarelor nesteroidiene, barbituricelor;
- creşte hepatotoxicitatea HIN.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Produse şi forme farmaceutice

GRISEOFULVIN - compr. 125 mg griseofulvină micronizată

FULVICIN - compr. 250 mg, 500 mg griseofulvină micronizată

GRISACTIN - caps. 250 mg, 500 mg griseofulvină micronizată

GRIFULVIN V - suspensie de uz oral

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

V.4. TESTE

1.Griseofulvina:

a. se indica in tratamentul diverselor forme de tinea la gravide
b. sub forma micronizata, are absorbtie pe cale orala imbunatatita
c. este antimicotic administrat exclusiv topic activ pe dermatofitii in faza de multiplicare

2.Caspofungin

a. este antibiotic lipopeptidic indicat in candidoze severe, pe cale orala
b. se indica in aspergiloze invazive la pacienti refractari sau cu intoleranta la Amfotericina
c. este antimicotic de uz topic indicat in candidozele vaginale si dermatofitii

3.Stamicin este:

a. antimicotic cu actiune sistemica, fungicid asupra *Candida albicans*
b. antibiotic macrolidic polienic, indicat pentru profilaxia candidozelor locale la pacienti imunocompromisi
c. contraindicat in asociere cu antibiotice cu spectru larg

4. Amfotericina B:

a. spre deosebire de Stamicin, are actiune antimicotica sistemica la administrare *p.o.*
b. analog Natamicinei, este un antibiotic macrolidic polienic bine tolerat

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

c. se recomanda in tratamentul micozelor sistemice si diseminate, in perfuzie lenta

5.Amfotericina B:

a. este antibiotic macrolidic polienic, utilizat in micozele diseminate exclusiv *p.o.*
b. sub forma lipozomala are solubilitate, stabilitate, absorbtie si toleranta superioare
c. este mai bine tolerata la nivel renal prin asociere cu antibioticele aminoglicozidice

6. Stamicin:

a. se conserva in flacoane brune la temperatura camerei
b. cauzeaza nefrotoxicitate limitanta de doza
c. este fungicid asupra *Candida albicans*

7. Nistatin

a. se indica pentru profilaxia candidozelor locale la pacienti tratati cu antibiotice cu spectru larg
b. este indicat in micoze sistemice, pe cale parenterala
c. este pulbere alb-galbuie usor solubila in apa

8. Amfotericina B:

a. este antifungic cu spectru larg, indicat in micoze sistemice la pacienti cu nefropatie
b. se indica in micoze diseminate, pe cale strict *i.v.*
c. se poate asocia cu antibiotice aminoglicozidice pentru tratarea candidozelor la pacienti cu enterocolite cauzate de *Enterobacteriaceae*

9.Pimafucina

a. este antibiotic macrolidic polienic indicat in micoze sistemice

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

b. se indica in tratamentul micozelor locale
c. este sinonim al Natamicinei

10. Amfotericina liposomala:
a. este mai bine tolerata si are stabilitate imbunatatita
b. se administreaza sub forma de comprimate cu eliberare prelungita
c. se indica in profilaxia candidozelor esofagiene

V.5. Bibliografie selectivă

- Block J., Beale J. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 11th edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2011
- Crunkhorn S. Antibiotics: Antifungal agent blocks MRSA. Nat Rev Drug Discov. 2016 Mar;15(3):160.
- Deng S, Pan W, Liao W, de Hoog GS, van den Ende AH, Vitale RG, Rafati H, Ilkit M, Van der Lee AH, Rijs AJ, Verweij PE, Seyedmousavi S. Combination of amphotericin B and flucytosine against neurotropic species of melanized fungi causing primary cerebral phaeohyphomycosis. Antimicrob Agents Chemother. 2016, AAC.02526-15.
- Gil-Alonso S, Jauregizar N, Ortega I, Eraso E, Suárez E, Quindós G. In vitro pharmacodynamic modelling of anidulafungin against Candida spp. Int J Antimicrob Agents. 2016 Mar;47(3):178-83.
- Gonçalves SS, Souza AC, Chowdhary A, Meis JF, Colombo AL. Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in Candida and Aspergillus. Mycoses. 2016, 26.
- Gupta AK, Tomas E. New antifungal agents. Dermatol Clin. 2003 Jul;21(3):565-76.

BCU "I.C. CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- Hardman J., Limbird L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. McGraw Hill, 2001
- Kane LE, Muzevich KM. Micafungin in the treatment of candiduria: A case series. Med Mycol Case Rep. 2016 Jan 30;11:5-8
- Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. N Engl J Med. 2016 Feb 25;374(8):794-5
- Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar;30(1):51-83.
- Prasad R, Shah AH, Rawal MK. Antifungals: Mechanism of Action and Drug Resistance. Adv Exp Med Biol. 2016;892:327-49
- Rosen T. Mycological Considerations in the Topical Treatment of Superficial Fungal Infections. J Drugs Dermatol. 2016, 15(2):s49-55.
- Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. Antifungals for systemic use. J Infec Microbiol Clin. 2009 Jun;27(6):353-62
- Scorzoni L, Sangalli-Leite F, de Lacorte Singulani J, de Paula E Silva AC, Costa-Orlandi CB, Fusco-Almeida AM, Mendes-Giannini MJ. Searching new antifungals: The use of in vitro and in vivo methods for evaluation of natural compounds. J Microbiol Methods. 2016 Feb 4;123:68-78
- Xu SX, Shen JL, Tang XF, Feng B, Xu HQ. Newer antifungal agents micafungin and voriconazole for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(2):381-90

*** Agenda Medicală, Editura Medicală, Bucureşti 2016

*** http://www.anm.ro/anmdm/med.html

*** http://www.cnas.ro/page/lista-medicamente-2016.html

*** http://www.rxlist.com/

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL VI

ANTIBIOTICE ANTITUMORALE

Antibioticele antitumorale se pot clasifica după mecanismul de acţiune şi clasa chimică:

VI.1. Antracicline şi compuşi înrudiţi

VI.2. Actinomicine

VI.3. Bleomicine

VI.4. Mitomicine

VI.5. Streptozotocin

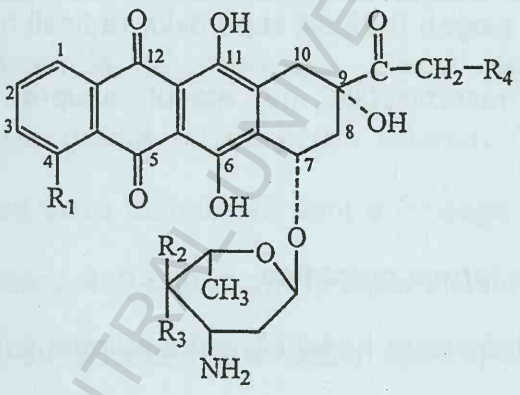
Antraciclinele, actinomicinele, bleomicinele şi mitomicinele acţionează prin intercalare între bazele azotate din structura ADN-ului celulelor tumorale, blocându-i sinteza. Streptozotocin, derivat de nitrozouree, acţionează ca agent alchilant al bazelor azotate din structura ADN-ului celulelor tumorale.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

VI.1. ANTRACICLINE ŞI COMPUŞI ÎNRUDIŢI

VI.1.A. Consideraţii generale asupra clasei

Antraciclinele sunt o clasă de antibiotice naturale produse de *Streptomyces peucetius var. caesius,* cu acţiune anticanceroasă. Prima antraciclină descoperită a fost daunorubicina, urmată de doxorubicina.



	R_1	R_2	R_3	R_4
Daunorubicina	$-OCH_3$	$-H$	$-OH$	$-H$
Doxorubicina	$-OCH_3$	$-H$	$-OH$	$-OH$
Epirubicina	$-OCH_3$	$-OH$	$-H$	$-OH$
Idarubicina	$-H$	$-H$	$-OH$	$-H$

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Proprietăţi fizico-chimice

- pulberi de culoare roşie sau roşie-portocalie, fotosensibile
- hidrosolubile, soluţiile fiind caustice.

Mecanism de acţiune antitumorală

- intercalare între bazele azotate cu inhibarea biosintezei ADN-ului celulei tumorale şi posibil, inhibarea topoizomerazei
- structura chinonică, sub acţiunea enzimatică a CYP450-reductaza şi NADH, este convertită la un intermediar semichinonic şi specii reactive de oxigen (radicali superoxid, radicali hidroxil, peroxid de hidrogen), responsabile de atacul asupra ADN-ului celulei canceroase.

Aspecte farmacocinetice

Prin metabolizare hepatică, antraciclinele sunt biotransformate la metaboliţi activi.

Reacţii adverse

- cardiotoxicitate, limitantă de doză
- mielosupresie
- alopecie
- hiperuricemie
- modificarea culorii urinii

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- tulburări gastro-intestinale
- erupţii cutanate
- extravazarea soluţiei injectabile de antracicline în ţesutul *s.c.* produce durere, eritem şi necroză tisulară (soluţiile fiind caustice)

Cardiotoxicitatea antraciclinelor se poate manifesta prin tahicardie, aritmii, modificări ECG (mai ales modificarea frecvenţei complexelor QRS) sau insuficienţă cardiacă şi poate să apară brusc, în decurs de câteva sâptămâni după tratament, fără modificări premonitorii pe ECG. Insuficienţa cardiacă indusă de antracicline poate să nu răspundă la tratament. Riscul dezvoltării unei cardiomiopatii creşte gradat cu creşterea dozelor. Cardiomiopatia este dependentă de doza cumulativă pentru întreaga viaţă, care nu trebuie să depăşească 450-550 mg/m^2. Riscul insuficienţei cardiace ireversibile creşte cu dozele peste acest nivel. Funcţia cardiacă trebuie evaluată înainte, în timpul şi după administrarea de antracicline (de obicei la 3 luni, 6 luni sau 9 luni), de exemplu prin ECG, ecocardiografie sau determinarea fracţiei de ejecţie.

Cardiotoxicitatea antraciclinelor poate fi diminuată prin:

- utilizarea antraciclinelor ca preparate liposomale
- administrarea antraciclinelor ca perfuzie lentă

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- administrarea de dexrazoxan, capabil sa reducă riscul de cardiotoxicitate cu 2/3, fără a diminua eficacitatea antitumorală a antraciclinelor.

Mielosupresie. Datorită incidenţei crescute a depresiei măduvei osoase este necesară monitorizarea atentă hematologică. Există un risc semnificativ de neutropenie, trombocitopenia şi anemia apărând cu frecvenţă mai redusă. Valoarea maximă a mielosupresiei este atinsă între a 10-a şi a-14-a zi după iniţierea primei doze. Terapia cu antracicline nu trebuie să înceapă sau să continue dacă numărul granulocitelor polinucleare este sub 2000/mm^3. Mielosupresia severă poate duce la hemoragii sau suprainfecţii ceea ce constituie o indicaţie pentru reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu antracicline. Datorită potenţialului imunosupresor, trebuie luate măsuri pentru a preveni infecţiile secundare.

Hiperuricemie. Ca în cazul oricărui chimioterapic antineoplazic, există riscul hiperuricemiei care poate determina gută sau nefropatie cu uraţi ca urmare a lizei tumorale induse de tratamentul cu antracicline.

Modificarea culorii urinii. Pacienţii trebuie să fie atenţionaţi că antraciclinele pot da o culoare roşie urinii, în special în primele ore după administrare.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Precauţii

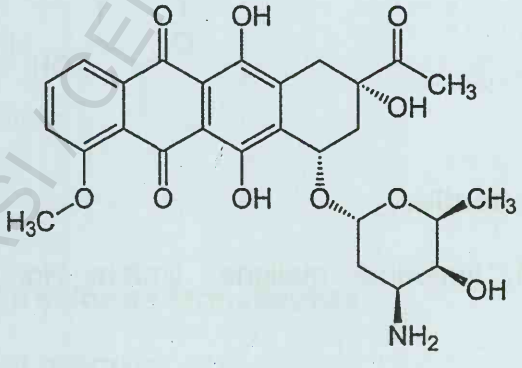
Deoarece antraciclinele sunt excretate în special pe cale hepatică, în insuficienţa hepatică, reducerea funcţiei hepatice poate întârzia eliminarea substanţei şi creşte toxicitatea totală. De aceea se recomandă efectuarea testelor hepatice (transaminaze, fosfataza alcalină şi bilirubina) înainte şi în cursul tratamentului.

Pacienţii de ambele sexe trebuie să folosească măsuri contraceptive eficace în cursul tratamentului cu antracicline şi cel puţin trei luni după întreruperea acestuia.

VI.1.B Antracicline: reprezentanţi terapeutici

❒ DAUNORUBICINA

DAUNORUBICIN HYDROCHLORIDE (DCI)



BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Se administrează în perfuzie în tratamentul leucemiei acute limfoblastice, leucemiei mieloide cronice, a bolii Hodgkin, a cancerului mamar metastatic, a sarcomului Kaposi la bolnavi seropozitivi.

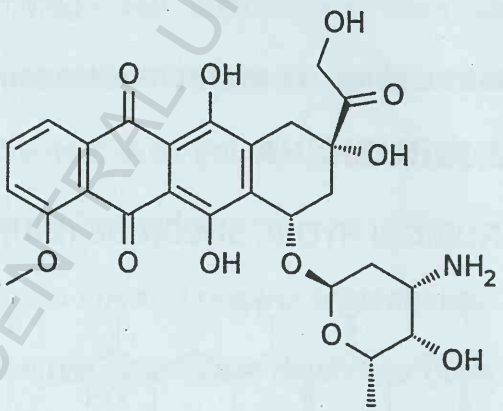
Produse farmaceutice

DAUNOBLASTINA, CERUBIN – pulbere pt sol. perfuzabilă

DAUNOXOME - daunorubicina liposomală

❒ DOXORUBICINA

DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE (DCI)



Indicaţii terapeutice

- ✓ leucemie acută, limfoame maligne, limfom Hodgkin şi non-hodgkinian
- ✓ cancer pulmonar cu celule mici; cancer ale vezicii urinare

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- ✓ cancer osos, cancer de sân
- ✓ cancer al măduvei osoase, cancer al glandei tiroide
- ✓ cancer al ţesuturilor moi
- ✓ cancer mamar metastatic
- ✓ sarcomul Kaposi la bolnavi seropozitivi
- ✓ tumoră Wilms
- ✓ neuroblastom

Reacţii adverse

Foarte frecvente (la mai mult de 10% din pacienţi):

- stare de rău, tulburări digestive (dureri abdominale, diaree), inflamaţie a mucoaselor
- alopecie, eritem, fotosensibilitate
- colorarea în roşu a urinii, timp de una sau două zile după administrare
- pancitopenie
- cardiotoxicitate
- febră.

Produse şi forme farmaceutice

DOXORUBICIN "EBEWE"

- concentrat pentru soluţie perfuzabilă, 2 mg/ml

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

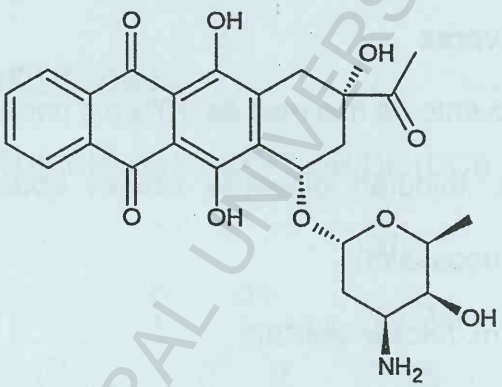
ADRIBLASTINA RD 50 mg – liofilizat pt sol. inj.

MYOCET - doxorubicina liposomală

DOXIL/CAELYX - doxorubicina liposomală PEG-ilată

❒ IDARUBICINA

IDARUBICIN HYDROCHLORIDE (DCI)



Este singurul congener din clasa antracicline care se poate administra atât parenteral (*i.v.*), cât şi pe cale orală, sub formă de capsule, în special în tratamentul leucemiei acute limfoblastice, leucemiei mieloide cronice.

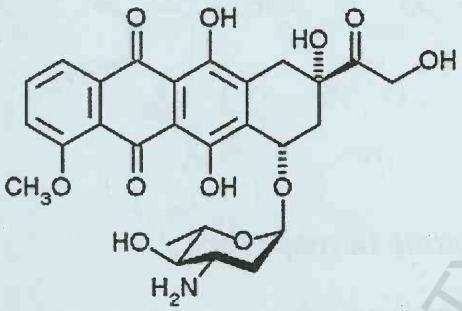
Produse şi forme farmaceutice

ZAVEDOS, IDAMICIN – liofilizat pt sol. perf.; capsule

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

❒ EPIRUBICINA

EPIRUBICINE (DCI)



Comparativ cu ceilalţi congeneri ai clasei antraciclinelor, se remarcă prin cardiotoxicitate mai redusă.

Produse şi forme farmaceutice

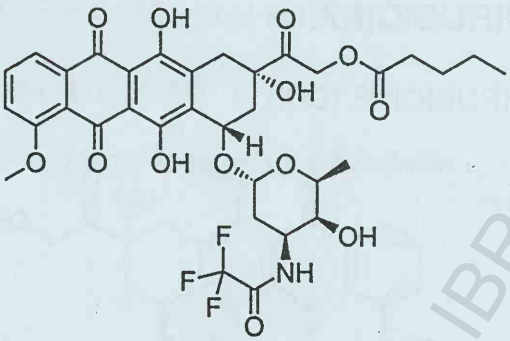
EPISINDAN, FARMORUBICIN - pulb liofil pt sol perfuzabilă

ECCLEPIA - soluţie injectabilă/perfuzabilă 2 mg/ml

❒ VALRUBICINA. VALRUBICIN (DCI)

Este analogul semisintetic al doxorubicinei - *N*-trifluoroacetiladriamicin-14-valerat – indicat pentru tratamentul cancerului vezicii urinare prin injectare directă intravezicală.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



Produse şi forme farmaceutice

VALSTAR – liof pt sol inj

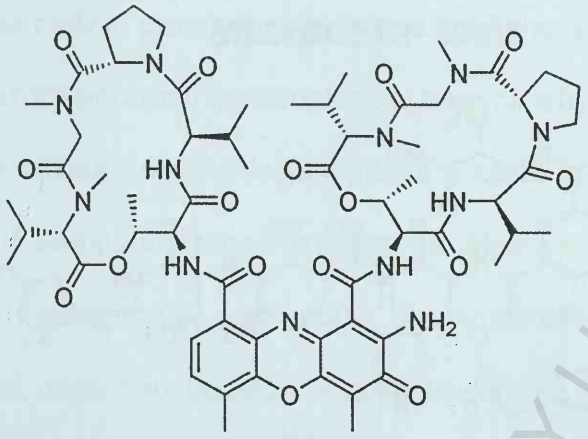
VI.2. ACTINOMICINE

❒ **DACTINOMICINA**. DACTINOMYCINE (DCI)

Sinonim: Actinomicina D

Este cel mai important antibiotic antitumoral din clasa actinomicinelor, cu acţiune citotoxică ciclo-nespecifică, prin intercalare între bazele azotate pereche guanină-citozină, cu blocarea transcripţiei.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY



Se prezintă ca pulbere roşie, termostabilă, fotosensibilă, insolubilă în apă, solubilă în alcool şi propilenglicol.

Se indică în:

- rabdomiosarcom şi tumora Wilms (nefroblastom), în asociere cu chimioterapie cu ciclofosfamida/ vincristina şi cu radioterapie
- sarcom Kaposi, coriocarcinom avansat, cancer testicular metastazat
- ca imunosupresiv: prevenirea rejetului grefelor în transplantul renal.

Reacţii adverse: mielosupresie, tulburări gastro-intestinale, dermatologice, alopecie; efect caustic pentru ţesuturile moi.

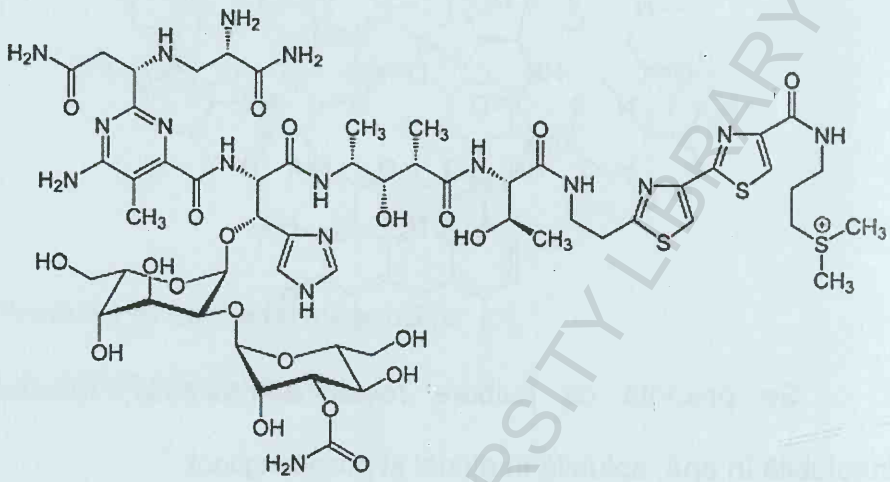
Produse şi forme farmaceutice

LYOVAC COSMOGEN – pulb liofilizată pt soluţie inj.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI

VI.3. BLEOMICINE



Indicaţii terapeutice

- cancer testicular, ovarian, al colului uterin
- cancerele de la nivelul capului şi gâtului
- boala Hodgkin şi limfomul non-Hodgkin

Reacţii adverse

- bleomicinele au avantajul de a induce mielosupresie redusă
- ca reacţii adverse *foarte frecvente* (afectează mai mult decât 1 pacient din 10) s-au semnalat: toxicitate pulmonară (tuse uscată, fibroză pulmonară, pneumonie), stomatită, greaţă, vărsături, inapetenţă, scădere a greutăţii corporale, erupţie cutanată trecătoare, eritem, prurit, sensibilitate şi tumefierea vârfurilor degetelor, vergeturi, vezicule, modificări la nivelul unghiilor,

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

tumefierea pielii în punctele sensibile la presiune, alopecie, mialgii, spermatozoizi anormali (spermatozoizi aneuploizi).

- ca reacţii adverse *frecvente* (afectează 1 până la 10 pacienţi din 100) s-au semnalat: reacţii severe de hipersensibilitate (brusc respiraţie şuierătoare, dificultăţi de respiraţie, edematierea pleoapelor, feţei sau buzelor, erupţie trecătoare pruriginoasă pe piele, parestezii; hipotensiune, fenomenul Raynaud; febră (2 până la 6 ore după prima injecţie), durere în zona tumorii, durere la locul de administrare a injecţiei şi cefalee.

Mod de utilizare

- injecţie intramusculară şi subcutanată: se dizolvă doza necesară în maximum 5 ml de solvent adecvat, cum este soluţia de clorură de sodiu 0,9%; dacă apare durere la locul de administrare a injecţiei, se poate adăuga un anestezic local (soluţie de lidocaină 1%) în soluţia injectabilă.
- administrare intravenoasă: se dizolvă doza necesară în 5–1000 ml soluţie de clorură de sodiu 0,9% şi se injectează lent sau se adaugă la o perfuzie în curs de administrare
- administrare intraarterială: se utilizează o perfuzie lentă cu soluţie salină izotonă

BCUIASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

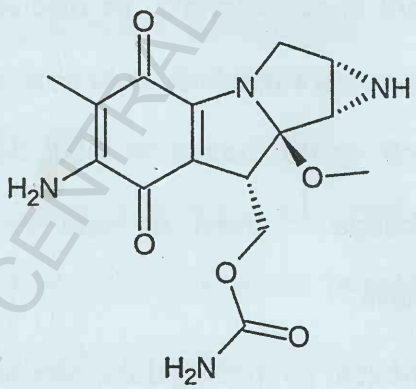
- injecţie intrapleurală: se dizolvă 60 x 10^3 UI în 100 ml soluţie de clorură de sodiu 0,9%
- injecţii locale/intratumorale: bleomicina se dizolvă în soluţie de clorură de sodiu 0,9% la concentraţii de 1–3 x 10^3 UI/ml de soluţie.

Produse şi forme farmaceutice

BLEOMYCIN (Medac) - 15000 UI pulbere pentru soluţie injectabilă

VI.4. MITOMICINE

❑ **MITOMICINA C** . MITOMYCIN (DCI)



Mitomicina C aparţine unei familii de compuşi naturali aziridinici izolaţi din *Streptomyces caespitosus* sau *Streptomyces lavendulae*.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Se indică pe cale intravenoasă în tratamentul cancerelor gastro-intestinale din etajul superior, cancerului anal, mamar, ca şi pentru tumori superficiale ale vezicii urinare prin instilaţii directe.

Se poate asocia în scheme terapeutice cu 5-fluoro-uracil, cisplatin, doxorubicina.

Ca reacţii adverse poate cauza:

- mielosupresie, ceea ce impune administrarea în cure la 6 săptămâni interval
- fibroza pulmonară
- nefrotoxicitate.

Produse şi forme farmaceutice

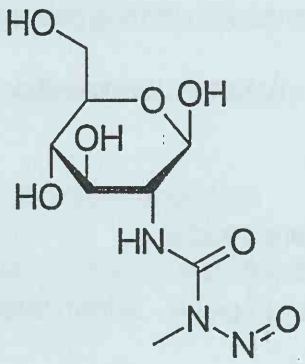
MUTAMYCIN – pulb liofilizată pt sol. injectabilă i.v.

VI.5. STREPTOZOTOCIN (STREPTOZOCIN)

Antibiotic produs de *Streptomyces acromogenes*, având un rest de glucoză drept moleculă-carrier în special către celule ale insulelor Langerhans insulino-secretoare din pancreas. Similitudinea structurală a streptozotocin cu glucoza explică afinitatea ridicată a

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

antibioticului de a se fixa pe proteina transportoare de glucoză *GLUT2*, care este hiperexprimată pe celulele beta.



Se indică în tratamentul carcinomului de pancreas metastazic, pe cale *i.v.*, în doză unică de 500 mg/m^2/zi, timp de 5 zile; cura se repetă după 6 săptămâni.

Are avantajul de a nu induce mielosupresie accentuată.

Reacţii adverse: greaţă; diabetogen; la doze mari ⇨ hepato- şi nefrotoxicitate reversibile.

Conservare: 2-8^{0}C; ferit de lumină.

Produse şi forme farmaceutice

ZANOSAR – pulbere liofilizată 1 g

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

VI. 6. TESTE

1.Antraciclinele:

a. sunt antibiotice antitumorale administrate pe cale parenterala, *i.m.*
b. au avantajul de a nu induce mielosupresie
c. cauzeaza cardiotoxicitate, limitanta de doza

2. Daunorubicina

a. se indica in tratamentul leucemiilor, sub forma de solutie injectabila *s.c.*
b. sub forma liposomala are cardiotoxicitate diminuata
c. spre deosebire de idarubicina, se poate administra si pe cale orala, sub forma de capsule

3. Doxorubicina liposomala

a. nu determina colorarea in rosu a urinii
b. are cardiotoxicitate diminuata
c. are biodisponibilitate orala superioara, la administrarea sub forma de capsule

4. Epirubicina

a. este conditionata ca pulbere liofilizata pentru solutie perfuzabila/ injectabila
b. este lipsita de potential teratogen
c. este indicata in meningite criptococice

5. Valrubicina se indica

a. pentru tratamentul cancerului vezicii urinare
b. in leucemii, sub forma de capsule, in cure terapeutice la interval de 6 saptamani
c. este derivat de semisinteza al mitomicinei C

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

6. Dactinomicina
   a. spre deosebire de doxorubicina, nu induce mielosupresie
   b. se indica pe cale injectabila *i.v.* in tratarea sarcomului Kaposi
   c. este pulbere de culoare galbena, fotosensibila
7. Bleomicinele
   a. au avantajul de a induce mielosupresie redusa comparativ cu epirubicina
   b. cauzeaza foarte frecvent cardiotoxicitate limitanta de doza
   c. se indica pe cale orala in tratarea limfomului Hodgkin
8. Bleomicinele
   a. au biodisponibilitate orala superioara idarubicinei
   b. se indica in profilaxia rejetului de grefa, sub forma de capsule
   c. cauzeaza foarte frecvent toxicitate pulmonara
9. Valrubicina
   a. este derivat de semisinteza incolor si hidrosolubil al idarubicinei
   b. nu induce cardiotoxicitate limitanta de doza
   c. se indica in cancere ale vezicii urinare
10. Actinomicina D
   a. se administreaza ca solutie injectabila *s.c.* in tumora Wilms
   b. se indica in sarcom Kaposi
   c. este lipsita de riscul mielosupresiv
11. Mitomicina C
   a. se indica in cancere gastro-intestinale, cate 1 capsula/zi, timp de 3 luni
   b. are potential nefrotoxic si mielosupresiv
   c. este derivat de semisinteza aziridinic al dactinomicinei

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

VI.7. Bibliografie selectivă

- Anna N. Tevyashova, Alexander A. Shtil, Eugenia N. Olsufyeva, et al. Modification of olivomycin A at the side chain of the aglycon yields the derivative with perspective antitumor characteristics. Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volume 19, Issue 24, 2011, Pages 7387-7393
- Block J., Beale J. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 11th edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2011
- Cristea Aurelia (sub redacția), Tratat de Farmacologie, Ed. Medicală, București, 2005
- Dobrescu D. Memomed 2016, editia 22, Editura Universitara, 2016
- Hardman J., Limbird L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. McGraw Hill, 2001
- Kraicheva I., E. Vodenicharova, S. Shenkov, E. Tashev, et al. Synthesis, characterization, antitumor activity and safety testing of novel polyphosphoesters bearing anthracene-derived aminophosphonate units. Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volume 22, Issue 2, 2014, Pages 874-882
- Scholar E.M., Pratt W.B. The Antimicrobial Drugs, 2nd edition, Oxford University Press, 2000
- Toshifumi Takeuchi, Noriyuki Takahashi, Kazutomo Ishi, Tomoe Kusayanagi, Kouji Kuramochi, Fumio Sugawara. Antitumor antibiotic fostriecin covalently binds to cysteine-269 residue of protein phosphatase 2A catalytic subunit in mammalian cells. Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volume 17, Issue 23, 2009, Pages 8113-8122
- Valentin Stroescu, Bazele Farmacologice ale Practicii Medicale. Ediția a-VII-a, Editura Medicală București 2001
- Velliyur Viswesh, Allison M. Hays, Kent Gates, Daekyu Sun. DNA cleavage induced by antitumor antibiotic leinamycin and its biological consequences. Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volume 20, Issue 14, 2012, Pages 4413-4421

*** Agenda medicală 2015, Editura Medicală, București 2015

*** http://www.anm.ro/anmdm/med.html

*** http://www.cnas.ro/page/lista-medicamente-2016.html

*** http://www.rxlist.com/

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL VII

PERSPECTIVE IN DESIGN-UL CLASELOR DE ANTIBIOTICE NON-BETALACTAMICE

VII.1. DESIGN-UL PRODRUG-URILOR

Conceptul de *prodrug* introdus de Albert desemnează orice compus care suferă biotransformare prealabil manifestării efectelor sale farmacologice. Conceptul *"drug latentiation"* propus de Harper se referă la modificarea chimică a unui compus bioactiv cu formarea unui compus nou care, în urma unei reacţii enzimatice *in vivo*, va elibera compusul iniţial (compusul părinte) (Larsen C.S. *et al.*).

Conceptul "prodrug" cuprinde:

- ***prodrug-uri carrier*** (cu rol transportor);
- ***bioprecursori.***

Un *prodrug carrier* se caracterizează prin:

- ameliorarea proprietăţilor fizico-chimice ale principiului activ, cu consecinţe asupra *profilului farmacocinetic*;

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- *inserarea unei legături covalente, reversibile*, realizată prin sinteză chimică, între molecula activă şi gruparea cu rol transportor (de exemplu, de natură lipofilă);
- eliberarea, la momentul potrivit, a moleculei active printr-o simplă reacţie de *hidroliză*, asigurând concentraţii eficace de medicament la locul acţiunii;
- *absenţa activitătii farmacologice* sau de intensitate foarte mică faţă de compusul părinte;
- selectarea *grupării carrier (transportoare)* astfel încât să fie netoxică şi să elibereze rapid principiul activ *in vivo* conform unei cinetici eficiente, care să evite metabolizarea prodrug-ului şi/sau inactivarea medicamentului prealabilă exercitării acţiunii farmacodinamice. (Wermuth C.G., Foye W.O. *et al.*).

Principiul formulării ***bioprecursorilor*** se bazează pe ***conceptul metabolitului activ***, în sensul că bioprecursorul rezultă din modificarea principiului activ astfel încât acest compus nou format să servească drept substrat enzimelor de metabolizare, iar metabolitul este de fapt principiul activ scontat.

Aspecte comparative între prodrug-urile carrier şi bioprecursori sunt redate in tabelul VII.1. (Wermuth C.G., Larsen C.S. *et al.*, Foye W.O. *et al.*).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul VII.1. Prodrug-uri. Aspecte comparative între prodrug-urile carrier si bioprecursori

ASPECT STUDIAT COMPARATIV	PRODRUG	
	CARRIER	BIOPRECURSOR
Design	-principiu activ cuplat cu grupare transportoare (carrier) ataşată temporar (derivatizare chimică bioreversibilă)	-conceptul metabolitului activ; -modificare a moleculei principiului activ *per se*; -absenţa unei grupări transportoare
Caracter lipofil	intens modificat faţă de compusul părinte	slab modulat
Bioactivare	prin reacţii de *hidroliză*	prin reacţii oxidative sau reducătoare sau mixte (redox+hidratări/ deshidratări) = reacţii incluse în faza I de metabolizare *in vivo*
Cataliza	chimică sau enzimatică (esteraze, hidrolaze)	exclusiv enzimatică (enzime implicate în biotransformarea *in vivo* prin reacţiile fazei I)

Design-ul prodrug-urilor de tip carrier presupune un proces de formulare chimică având drept obiective ameliorarea:

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

a) ***profilului farmacocinetic***, prin:

- ✓ facilitarea pasajului prin biomembrane (mucoasa intestinală, piele, bariera hemato-encefalică etc.),
- ✓ cedare/ transport vectorial şi selectiv la ţinta specifică (situsul de acţiune),
- ✓ eliberare controlată, prelungită,
- ✓ creşterea solubilităţii în apă şi implicit, a absorbţiei, respectiv posibilitatea administrării injectabile *i.v.* directe,
- ✓ oportunitatea de metabolizare la locul absorbţiei;

b) ***fazei farmaceutice***, prin:

- îmbunătăţirea hidrosolubilităţii şi a stabilităţii chimice pe durata conservării,
- ameliorarea complianţei pacientului la tratament prin corectarea proprietăţilor organoleptice neplăcute şi prin creşterea toleranţei la administrare (diminuarea durerii la locul injectării, a caracterului iritant etc.),
- rezolvarea unor probleme de formulare pentru o anumită formă farmaceutică dorită (Wermuth C.G., Larsen C.S. *et al.*, Foye W.O. *et al.*).

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

VII.1.1. Design-ul prodrug-urilor cu cedare dirijată în ţesuturile ţintă - "site-directed drug delivery"

Design-ul prodrug-urilor de tip conjugate antibiotic-polimer cu transport vectorizat la celula-ţintă tumorală se bazează pe biologia celulară şi moleculară, precum şi pe realizarea unei legături covalente bioreversibile între antibiotic şi carrier. Selecţia adecvată a grupei *spacer biodegradabil* permite controlul situsului şi a ratei de eliberare a antibioticului activ prin clivarea hidrolitică sau enzimatică a conjugatului. Proprietăţile legate de solubilitate depind de alegerea carrier-ului şi a constituenţilor din catena laterală. Variaţia distribuţiei în organism şi selectivitatea captării celulare sunt obţinute prin ataşarea unor amplificatori de internalizare specifici *("homing devices")*. Spacerii oligopeptidici influenţează prin compoziţia şi lungimea lor rata şi situsul de clivare, jucând un rol important în procesul de design. (Wermuth C.G.)

Aceste prodrug-uri suferă bioactivare exclusiv în organul-ţintă - *"site-specific drug release"*. De exemplu, antibioticele antineoplazice daunorubicina şi mitomicina sunt cuplate chimic de PEG prin intermediul unui spacer cu grupare amino, prodrug-urile astfel realizate avand solubilitatea şi semiviaţa biologică mult îmbunătăţite

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

faţa de antibioticele ca atare. Legăturile de tip ester, carbamat, carbonat, amido- dintre antibiotic-spacer-PEG servesc drept activatori ai enzimelor specifice de clivare a prodrugurilor din care se eliberează exclusiv în ţesutul ţintă antibioticul părinte cu efect antineoplazic.

Conjugatele macromoleculare antibiotic-polimeri solubili sunt *endocitate* prin mecanisme pasive sau active, *fuzionează rapid cu lisosomii*, iar în cazul în care gruparea "spacer" este un bun substrat al enzimelor lisosomale, se obţine *cedarea lisosomotropă a antibioticului* (Wermuth C.G., Larsen C.S. *et al.*, Foye W.O. *et al.*).

Eliberarea *in vivo* a antibioticului din prodrug-urile polimerice se realizează prin următoarele mecanisme:

- hidroliză pasivă:
  - dependent de natura legăturii dintre antibiotic şi spacer, se descrie următoarea ordine a ratei de cedare a medicamentului: legătură esterică > carbonat> uretanică> amidică; este posibilă şi o reacţie de hidroliză a legăturii carrier-spacer cu eliberarea restului medicament-spacer;
- hidroliză enzimatică catalizată de enzime lisosomale.

Dintre avantajele acestor prodrug-uri se pot menţiona:

- diminuarea reacţiilor adverse;

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- prelungirea timpului de circulaţie sistemică prin diminuarea excreţiei renale şi restricţia pinocitozei;
- conjugarea cu macromolecule hidrofile cu biocompatibilitate bună, neutre sau foarte slab negative evită interacţiunile cu condroitin sulfatul şi moleculele de heparin sulfat exprimate pe suprafaţa celulelor endoteliale (Larsen C.S. *et al.*, Foye W.O. *et al.*).

Spre exemplu, conjugatul *doxorubicinei* cu copolimeri pe bază de N-(2-hidroxipropil)-metacrilamida (HPMA) demonstrează *tumoritropism pasiv pentru tumorile subcutanate (melanoame).* Administrarea *i.v.* la şoareci cu melanom B16F10 a unei doze de 5 mg/kg doxorubicină conduce la concentraţii de *0.55 mg Doxorubicină/g tumoră*, în timp ce aceeaşi doză administrată sub *forma conjugatului cu HPMA permite acumularea a 7.5 mg doxorubicină/g tumoră*. Pe lângă concentraţiile tumorale crescute, conjugatul are şi *toxicitate sistemică diminuată* ca urmare a tropismului pasiv pentru tumoră. (Tevyashova, A.N. *et al.*)

De asemenea, conjugatele *mitomicinei C* cu poli[2-(hidroxietil)-L-glutamina] (PHEG) conţinând un *spacer cu glicină* în pozitia C-terminală a tetrapeptidei sunt mai *susceptibile la clivarea hidrolitică* în ser sau soluţie tampon pH=7 comparativ cu un spacer având un aminoacid mai hidrofob la extremitatea C. De aceea, spacerele

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

tetrapeptidice sunt mai sensibile la enzimele lisosomale decât tripeptidele. (Charul Jani *et al.*)

Eliberarea intracelulară a medicamentului dependentă de pH este ilustrată de conjugatul daunorubicinei cu aminoetil-poliacrilamidă sau cu poli-(D-lizină) printr-un spacer N-cis-aconitil. Legătura Daunorubicină-carrier este rapid hidrolizată la pH=4 (mediu acid din compartimentul endo/lisosomal) şi numai în proporţie mică la pH=6. Conjugatul este internalizat prin pinocitoză, iar în compartimentul lisosomal (pH=4.5-5.5) eliberează daunorubicina ca urmare a sensibilităţii la pH acid a legăturii cu spacerul, poli-(D-lizina) nefiind biodegradabilă. (Tevyashova, A.N. *et al.*, Charul Jani *et al.*)

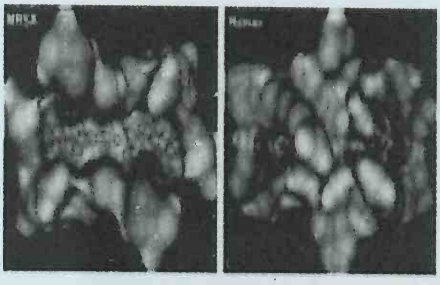
În afecţiunile neoplazice, design-ul imunoconjugatelor cu antibiotice citostatice a permis obţinerea de prodrug-uri macromoleculare construite cu anticorpi monoclonali specifici receptorilor de suprafaţă ai celulelor tumorale, pentru cedarea ţintită în tumoră. Astfel, daunorubicina este conjugată, prin punte dextranică oxidată, cu IgM anti-receptorul de suprafată 38C-13 al limfoamelor cu celule B. (Charul Jani *et al.*, Larsen C.S. *et al.*)

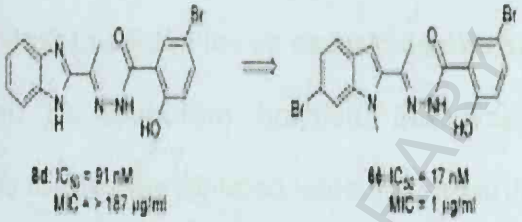
BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

VII.2. DESIGN-UL UNOR ANTIBIOTICE ACTIVE ASUPRA TULPINILOR MICROBIENE REZISTENTE

Piruvat kinaza (PK) *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent (*MRSA*) este esenţială viabilităţii celulei bacteriene, devenind astfel o ţintă potenţială pentru design-ul de noi antibiotice, cu atât mai mult cu cât funcţionalitatea sa este foarte sensibilă la mutaţii, prin urmare având capacitate redusă de a dezvolta rezistenţă. Inhibitorii PK bacteriene nu trebuie să inhibe enzima omologă din celulele umane la concentraţiile terapeutice. Prin screening *in silico* şi evaluarea activităţii enzimatice într-o serie de hidrazone ca inhibitori ai piruvat kinazei *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent, s-a identificat compusul codificat *8d* de la care, prin studii de relaţii structură – activitate, s-a ajuns la analogi mult mai potenţi capabili să inhibe enzima bacteriană PK în concentraţii nanomolare. Aceşti analogi se fixează în două cavităţi elongate ale situsului catalitic al PK *MRSA*, formate adiacent de interfaţa complexului homo-tetrameric enzimatic. Constrângerile sterice şi electronice din situsul catalitic al PK umane împiedică fixarea acestor analogi la enzima din celulele umane, explicând astfel selectivitatea de acţiune exclusive aupra *MRSA*. (Nag S. *et al.*)

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

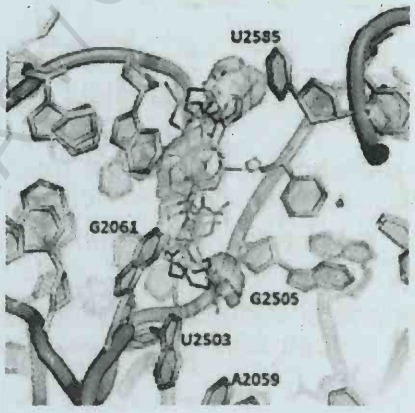




8d. IC_{50} = 91 nM
MIC = > 187 μg/ml

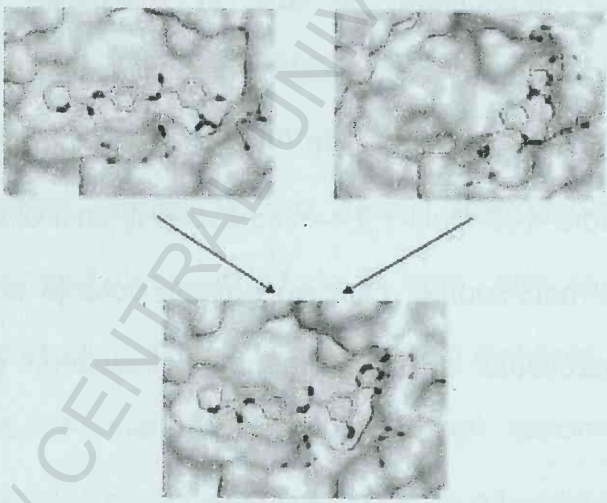
8f. IC_{50} = 17 nM
MIC = 1 μg/ml

Design-ul unor antibiotice antibacteriene eficiente asupra tulpinilor Gram-pozitiv multirezistente s-a bazat pe modulări structurale în seria ***1,2,4-oxadiazolilor linezolid-like*** la nivelul catenei laterale și a chiralității moleculare. Strategia de design bazată pe modelarea moleculară, sinteza și evaluarea biologică a enantiomerilor separaţi, a selectat compușii (*S*)-1-((3-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-oxazolidin-2-on-5-il)metil)-3-metil-tiourea și (*S*)-1-((3-(3-fluoro-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-oxazolidin-2-on-5-il)metil)-3-metil-tiourea, care au dovedit potență antimicrobiană superioară linezolidului față de germenii multirezistenți. (Fortuna CG. *et al.*)



BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

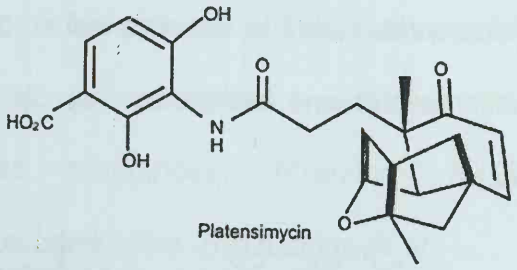
O serie de ***inhibitori aminochinazolinici ai enzimei uridiltransferaza*** cu rol in biosinteza peretelui celular bacterian a fost dezvoltată utilizând metodele de design bazate pe cunoaşterea structurii situsului catalitic al enzimei și pe screening-ul virtual. Aceste metode au permis identificarea nuclelului structural de bază benzamidic cu selectivitate de fixare pe protein kinaze și a unor substituenți care măresc afinitatea de legare la enzimă de 1000 de ori, paralel cu o bună hidrosolubilitate a moleculelor hibrid rezultate. (Doig P. *et al.*)



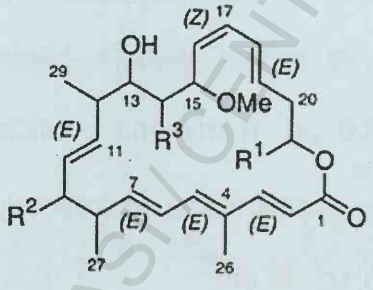
Analogi cu profil farmacocinetic îmbunătăţit ai antibioticelor naturale ***platensimicina*** şi ***platencina***, izolate din mediul de cultură al *Streptomyces platensis*, acţionează prin *inhibarea biosintezei acizilor graşi în celula bacteriană* şi sunt foarte activi asupra tulpinilor

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

rezistente ale germenilor patogeni Gram-pozitiv şi ale *Mycobacterium tuberculosis*. (Martens E., Demain A.D. *et al.*)



Atacamicinele A–C sunt antibiotice *macrolidice macrolactonice cu 22-atomi*, produse de *Streptomyces sp. C38*, izolată din solul foarte arid al deşertului Atacama din nordul Chile. Atacamicinele A, B şi C demonstrează activitate inhibitorie moderată asupra enzimei *fosfodiesteraza (PDE-4B2)*, iar atacamicina A activitate antiproliferativă moderată asupra celulelor tumorale de adeno-carcinom şi carcinom mamar (Nachtigall J *et al.*)

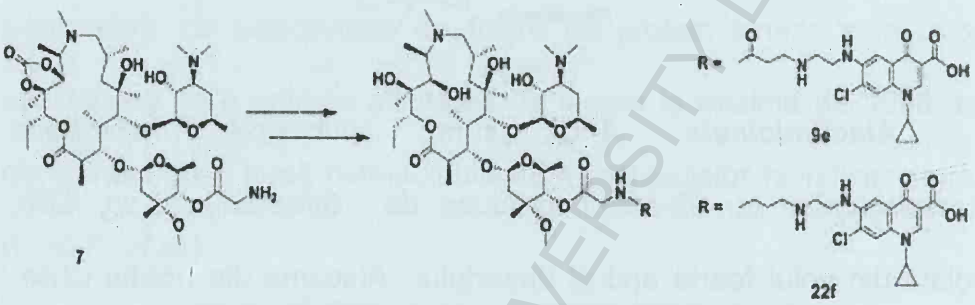


	R^1	R^2	R^3
A (1)	(E)	OMe	OH
B (2)	(E)	H	OH
C (3)	(E)	H	H

În seria noilor derivaţi macrolidici de azitromicină (compus *7*), au fost sintetizate şi evaluate ***noi 4"-glicil-chinolil-azitromicine*** pentru activitatea antibacteriană asupra germenilor patogeni care au

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

dobândit rezistenţă la macrolidele clasice implicate în etiologia infecţiilor respiratorii, ca: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenza*. Din aceasta serie, cel mai activ compus asupra tulpinilor microbiene rezistente este cel codificat *22f* (Dražen Pavlović *et al.*)



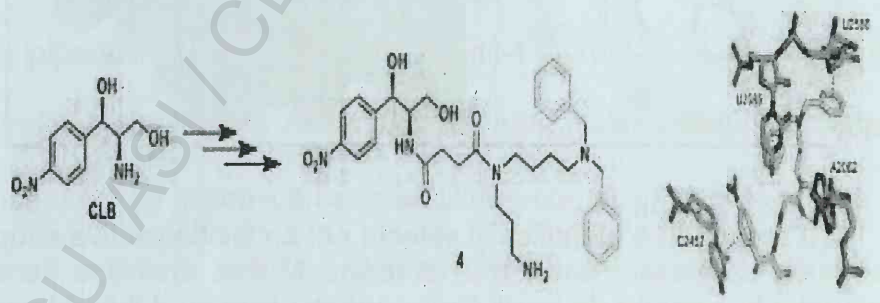
Unul dintre mecanismele cele mai frecvente prin care bacteriile Gram-negativ dobândesc rezistență la ***aminoglicozide*** constă în biosinteza enzimei ***aminoglicozid-2"-O-nucleotidiltransferaza ANT(2")***. Prin strategia de deciclizare/ cicloadiție de oxidopiriliu, s-au obținut α-hidroxitropolone capabile să inhibe enzima bacteriană *ANT(2")* la concentrații mici IC_{50}< 200 μg, menținând o eficacitate antimicrobiană comparabilă cu cea a gentamicinei asupra tulpinilor microbiene secretoare de ANT(2")! (Hirsch *et al.*)

Arbekacina este un antibiotic aminoglicozidic eficace asupra *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent; cu toate acestea, rezistenţa bacteriană la arbekacină ar fi dobândită în urma biosintezei

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

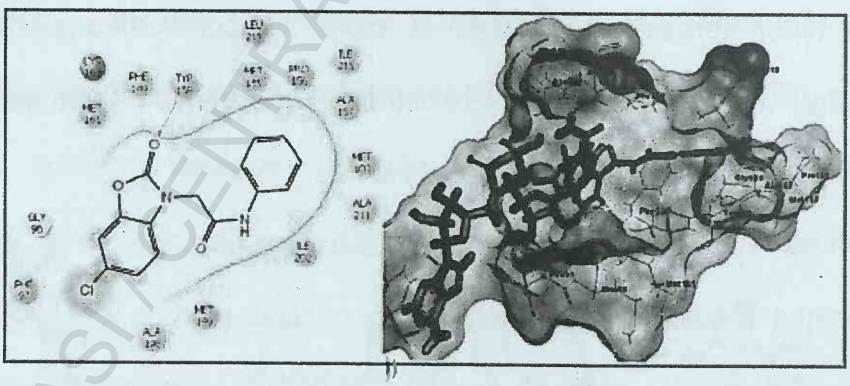
unei enzime bifuncţionale. ***Noi derivaţi de alcanoil-amino-arbekacină*** prin aminare selectivă la restul glucidic din poziţia 3, au fost testaţi permiţând selectarea celui mai potent derivat antibacterian asupra *MRSA* şi a tulpinilor rezistente de *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa*: 6″-amino-6″-*N*-[(*S*)-4-amino-2-hidroxi-butiril]-6″-deoxiarbekacina. (Kazushige *et al.*)

Conjugate amidice ale cloramfenicolului prin ataşarea unor ***poliamine*** (spermidina N^8,N^8-dibenzilată) la structura de 2-aminopropan-1,3-diol prealabil oxidată la gruparea alcool primară sau prin acilarea prealabilă cu anhidride, se remarcă prin acţiune intensă antibacteriană, ca urmare a creşterii captării în celula de *MRSA* şi de *Escherichia coli*, în special în tulpinile de *E. coli* cu mutaţii ribosomale sau hiperexpresia genei *CAT* a cloramfenicol-acetitransferazei – mutaţii responsabile de rezistenţa germenilor patogeni la cloramfenicol. (Magoulas GE *et al.*)



BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

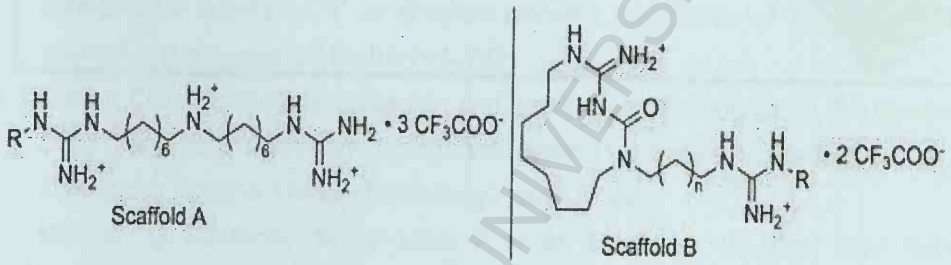
Prin screening-ul unei serii de derivați ai 2-(2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)acetamidei ca ***inhibitori ai enoil-acil carrier protein reductazei Mycobacterium tuberculosis*** (MTB), sub aspectul activității aspra tulpinilor sensibile și rezistente de bacil Koch, precum și al citotoxicității, a fost selectat compusul 2-(6-nitro-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)-*N*-(5-nitrotiazol-2-il)acetamida ca având cea mai promițătoare activitate bactericidă: IC_{50} de 5.12 ± 0.44 μM asupra protein reductazei, concentrație minimă inhibitorie de MIC 17.11 μM asupra tulpinilor rezistente și fiind lipsit de citotoxicitate la concentrații de 100 μM. Interacțiunea stabilă cu protein reductaza bacilului Koch a fost confirmată prin fluorimetrie diferențială (Pedgaonkar GS. *et al.*).



Cu scopul de a identifica și selecta noi antibiotice active asupra fenotipurilor bacteriene de bacili Gram-negativ care au dobândit multi-rezistență, s-au sintetizat două clase înrudite de ***derivați guazatinici***

BCUIAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

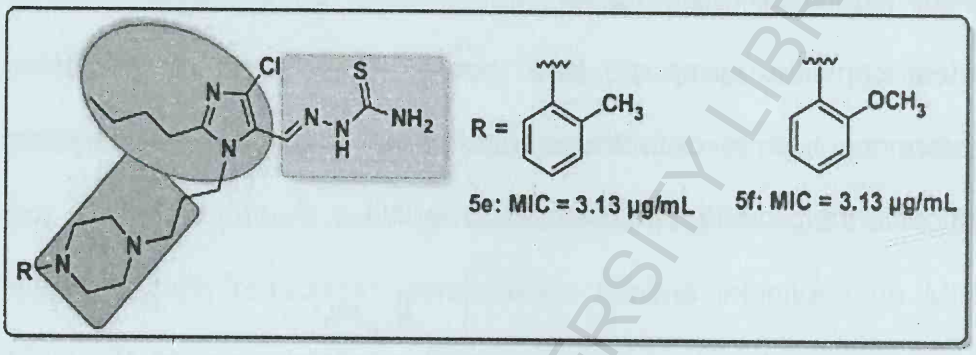
– ***liniari*** ("scaffold A") ***și ciclici*** ("scaffold B"). Aceștia au demonstrat o intensă activitate antibacteriană având concentrații minime inhibitorii de 0.12–8 μg/ml față de majoritatea germenilor patogeni rezistenţi Gram-negativ și Gram-pozitiv. Astfel, acești derivați guazatinici ar putea constitui compușii *lead* pentru optimizarea proprietăților biofarmaceutice și dezvoltarea unei clase chimice de antibiotice antibacterine promițătoare.(Maccari G. *et al.*)



O serie de ***hibrizi moleculari*** ai 2-butil-4-cloroimidazolului cu piperazin-tiosemicarbazone substituite a fost proiectată prin combinarea a trei fragmente farmacofore într-o singură arhitectură structurală: mai întâi din reacția carboxaldehidei cu diverse N-alchilpiperazinei au rezultat 2-butil-4-cloro-1-(3-(4-*R*)-piperazin-1-il)propil)-1*H*-imidazol-5-carbaldehide, care ulterior au fost supuse condensării cu tiosemicarbazone. Dintre compușii sintetizați, cea mai intensă activitate ***anti-Mycobacterium tuberculosis*** au demonstrat compusul *5e* (*E*)-2-((2-butil-4-cloro-1-(3-(4-(*o*-tolil)-piperazin-1-il)propil)-1*H*-imidazol-5-il)metilen)hidrazin-carbotioamida și compusul

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

5f (*E*)-2-((2-butil-4-cloro-1-(3-(4-(2-metoxiphenil)piperazin-1-il)propil)-1*H*-imidazol-5-il)metilen)-hidrazino-carbotioamida, ambii având și o toxicitate redusă. (Jallapally A. *et al.*)



VII.3. Bibliografie

- Charul Jani, Elitza I. Tocheva, Scott McAuley *et al.* Streptomyces: A Screening Tool for Bacterial Cell Division Inhibitors. *J Biomol Screen.* 2015; 20(2): 275–284.
- Doig P, Boriack-Sjodin PA, Dumas J. *et al.* Rational design of inhibitors of the bacterial cell wall synthetic enzyme GlmU using virtual screening and lead-hopping. *Bioorg Med Chem.* 2014,22(21):6256-69
- Pavlović D, Mutak S. Synthesis and antibacterial evaluation of novel 4″-glycyl linked quinolyl-azithromycins with potent activity against macrolide-resistant pathogens. *Bioorg Med Chem.* 2016. 15;24(6):1255-67.
- Fortuna CG, Berardozzi R, Bonaccorso C, Caltabiano G. *et al.* New potent antibacterials against Gram-positive multiresistant pathogens: effects of side chain modification and chirality in linezolid-like 1,2,4-oxadiazoles. *Bioorg Med Chem.* 2014, 22(24):6814-25

POLITEHNICA CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- Foye W.O., Lemke T.L., Williams D.A. *Principles of Medicinal Chemistry*. 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1995
- Hirsch DR, Cox G, D'Erasmo MP, Shakya T, Meck C, Mohd N, Wright GD, Murelli RP. Inhibition of the ANT(2")-Ia resistance enzyme and rescue of aminoglycoside antibiotic activity by synthetic α-hydroxytropolones. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014, 24 (21):4943-7.
- Jallapally A, Addla D, Yogeeswari P, Sriram D, Kantevari S. 2-Butyl-4-chloroimidazole based substituted piperazine-thiosemicarbazone hybrids as potent inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014, 24(23):5520-4.
- Kazushige Sasaki, Yoshihiko Kobayashi, Takashi Kurihara *et al*. Synthesis and antibacterial activity of 4″ or 6″-alkanoylamino derivatives of arbekacin. *The Journal of Antibiotics*. 2015, 68:741–747
- Larsen C.S., Ostergaard J. Design and application of prodrugs. In *Textbook of Drug Design and Discovery*. Krosgaard-Larsen P., Liljefors T., Madsen U. (ed.), 3rd edition, Taylor & Francis Publishing House, 2002.
- Maccari G, Sanfilippo S, De Luca F, *et al*. Synthesis of linear and cyclic guazatine derivatives endowed with antibacterial activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(23):5525-9.
- Nag S. Kumar, Emily A. Amandoron, Artem Cherkasov, B. *et al*. Optimization and structure–activity relationships of a series of potent inhibitors of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) pyruvate kinase as novel antimicrobial agents.*Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012, 20 (24):7069–7082
- Pedgaonkar GS, Sridevi JP, Jeankumar VU, Saxena S, Devi PB, Renuka J, Yogeeswari P, Sriram D. Development of benzo[d]oxazol-2(3H)-ones derivatives as novel inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Bioorg Med Chem*. 2014,22(21):6134-45.
- Tevyashova, A.N., Olsufyeva, E.N., Preobrazhenskaya, M.N. *et al*. New conjugates of antitumor antibiotic doxorubicin with water-soluble galactomannan: Synthesis and biological activity. *J Bioorg Chem* (2007) 33: 139.
- Wermuth C.G. *The Pratice of Medicinal Chemistry*. Academic Press, 1996

BCUMAS / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ABREVIERI

ARNr - acid ribonucleic ribosomal

caps. elib. modif. - capsule cu eliberare modificată

cp. disp. - comprimate dispersabile

cp., compr. - comprimate

DCI - denumire comună internaţională

ECG - electrocardiogramă

FDA - Food and Drug Administration

flac. - flacon

G- microorganisme Gram-negative

G+ - microorganisme Gram-pozitive

gran. susp orală - granule pentru suspensie orală

hTA - hipotensiune arterial

i.c. - intracelular

i.m. - cale de administrare intramusculară

i.v. - cale de administrare intravenoasă

IH - insuficienţă hepatică

IR - insuficienţă renală

ITU - infecţii ale tractului urinar

l.c.r. - lichidul cefalo-rahidian

MRSA - tulpini de *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistente

nn. - nou-născut

p.o. - cale de admnistrare orală, per os

pulb. - pulbere

sdr. - sindrom

sin. - sinonim

sol. ext. - soluţie uz extern

sol. inj. - soluţie injectabilă

$T_{1/2}$ - semiviaţă biologică

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Biblioteca Centrală Universitară
BIBLIOTECA DE BIOLOGIE
Cota veche 30,79
Preţul

ISBN 978-606-544-453-9

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY